

Aus der Medizinischen Klinik im Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Meta Alexander

Zur Problematik der nosokomialen Infektionen des
Respirationstraktes auf einer internistischen
Intensivstation:

Die Änderung der Keimverteilung im Sputum
zwischen den Zeiträumen 1957-62 einerseits und
1972 + 1. Quartal 1973 andererseits und ihre
wahrscheinlichen Ursachen.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Schulze, Frank
Lüdenscheid

1976

Aus der Medizinischen Klinik im Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Meta Alexander

**Zur Problematik der nosokomialen Infektionen des
Respirationstraktes auf einer internistischen
Intensivstation:**

**Die Änderung der Keimverteilung im Sputum
zwischen den Zeiträumen 1957-62 einerseits und
1972 + 1. Quartal 1973 andererseits und ihre
wahrscheinlichen Ursachen.**



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Schulze, Frank
Lüdenscheid

Referent: Prof. Dr. med. Meta Alexander

Korreferent: Prof. Dr. med. K. Großgebauer



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28.9.1976

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Problemstellung	4
2.	Literaturübersicht	5
2.1	Entwicklung des Hospitalismus	5
2.2	Ursachen	7
2.3	Intensivbehandlungsstationen	11
2.4	Die nosokomialen Infektionen der Atemwege	13
3.	Eigene Untersuchungen	30
3.1	Material und Methode	30
3.1.1	Material und Datenerfassung	30
3.1.2	Auswertung mittels EDV, Statistik	33
3.2	Ergebnisse	38
3.2.1	Änderung der Keimverteilung	38
3.2.2	Patienten	48
3.2.2.1	Vergleich der Zeiträume	48
3.2.2.2	Zusammenhang Patienten - Keimverteilung	51
3.2.3	Intensivtherapeutische Maßnahmen	57
3.2.3.1	Vergleich der Zeiträume	57
3.2.3.2	Zusammenhang Intensivtherapie - Keimverteilung	60
3.2.4	Antibiotikatherapie	66
3.2.4.1	Vergleich der Zeiträume	66
3.2.4.2	Zusammenhang Antibiotikatherapie - Keimverteilung	71
3.2.5	Weitere Ergebnisse	76
3.2.5.1	Änderung der Keimverteilung im Laufe des Aufenthaltes	76
3.2.5.2	Mischkulturen	84
3.2.5.3	Bakteriologische Verläufe	89

	Seite
4.	Diskussion 91
4.1	Bakteriologische Sputumuntersuchungen, Repräsentanz des eigenen Materials 91
4.2	Änderung der Keimverteilung 98
4.3	Die Rolle der Patienten 113
4.4	Die Rolle der Intensivtherapie 118
4.5	Die Rolle der Antibiotikatherapie 127
4.6	Diskussion weiterer Ergebnisse 132
4.6.1	Veränderung der Keimverteilung im Laufe des Aufenthaltes 132
4.6.2	Mischfloren 134
4.6.3	Anmerkung zu bakteriologischen Verläufen 136
4.7	Interpretation der Änderung der Keimverteilung 136
4.8	Möglichkeiten der Hospitalismus- bekämpfung 138
5.	Zusammenfassung 143
6.	Literaturverzeichnis 146
7.	Verzeichnis der Symbole und Abkür- zungen 178
8.	Anhang (Tafeln 1 - 11) 180

1. Problemstellung

Der infektiöse Hospitalismus ist trotz Antibiotika, neuer Desinfektionsmittel und Sterilisationsverfahren ein akutes Problem. Es sind teilweise gerade diese Mittel, die das Bild des "modernen Hospitalismus" prägen, d.h. die Infektion durch meist resistente, im Krankenhaus ubiquitär vorkommende Erreger, deren Spektrum sich entsprechend den jeweiligen Bekämpfungsmaßnahmen ändert. So wichen die Staphylokokken mit Einführung der penicillinasefesten Penicilline in zunehmendem Maße gram-negativen Hospitalkeimen.

Intensivbehandlungsstationen spielen im Hospitalismusgeschehen eine zentrale Rolle, bedingt durch die Konzentration schwerstkranker, resistenzgeschwächter Patienten, auf der anderen Seite ein kaum überschaubares, wechselndes Reservoir der verschiedenen Erreger, deren Übertragung durch intensivtherapeutische Maßnahmen und häufige, notwendige Pflegearbeiten noch zusätzlich erleichtert wird. Auf internistischen Intensivstationen stehen die Infektionen der Atemwege der Bedeutung nach im Vordergrund.

Die vorliegende Arbeit untersucht anhand der bakteriologischen Sputumbefunde eines Reanimationszentrums die Veränderung der Keimverteilung zwischen zwei Vergleichszeiträumen und die möglichen Ursachen. Dazu wird die Rolle der Unterschiede in den Patientenkollektiven, der Intensivtherapie und der Antibiotikaaanwendung beschrieben. Außerdem wird die Veränderung der Sputumflora im Verlauf der Hospitalisierung dargestellt. Anhand der zur Verfügung stehenden Literatur sollen Ursachen des Hospitalismus angeführt und mögliche Bekämpfungsmaßnahmen diskutiert werden.

Anmerkung:

Die Problematik von Harnwegsinfektionen ist Thema einer in Vorbereitung befindlichen Arbeit von J. Schwartz, erstellt am Material des gleichen Reanimationszentrums.

Den Komplex Antibiotikatherapie, Substanzen und Resistenzentwicklung behandelt eine dritte Untersuchung am Gesamtmaterial bakteriologischer Sputum- und Urinbefunde, in Vorbereitung durch R. Mogalle.

2. Literaturübersicht

2.1 Entwicklung des Hospitalismus

Die Einführung von Anti- und Asepsis in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts führte zur Eindämmung der "klassischen" Hospitalinfektionen wie Puerperalsepsis, Gasbrand, Wundrose, Diphtherie und Wundeiterungen. Eine vollständige Beseitigung jedoch ließ sich nicht erzielen. (157, 163, 170, 220, 216)

Wie die angeführten Krankheiten zeigen, waren neben Clostridien und Corynebakterien gram-positive Kokken die verantwortlichen Erreger, in erster Linie Streptokokken, weniger Staphylokokken. Diese Situation mußte sich mit der Anwendung von Sulfonamiden, später von Penicillin und anderen Antibiotika grundlegend ändern. Gasbrand und Diphtherie verschwanden als Hospitalinfektionen fast völlig. Die streptogenen Infektionen wurden zurückgedrängt, da Streptokokken - bis auf die in diesem Zusammenhang weniger wichtigen Enterokokken - gegen Penicillin praktisch keine Resistenz entwickeln. (78, 79, 80, 157, 164, 302, 316, 341)

An ihre Stelle traten Keime mit primärer oder erworbener Resistenz gegenüber den jeweils angewendeten Antibiotika, Folge des durch diese erzeugten Selektionsdruckes (79, 140, 163, 164, 170, 220). Neben der Resistenz müssen auch, den gleichen Gesetzen von Mutation und Selektion gehorchend, Eigenschaften wie Kontagiosität, Virulenz und Anspruchslosigkeit in bezug auf Lebensbedingungen die Keimverbreitung fördern. Staphylokokken, gram-negative Stäbchen und Candida sind die Erreger der "modernen" Hospitalinfektionen, bei denen der Befall von Harnwegen, Luftwegen, Wunden und Haut im Vordergrund steht (60, 74, 75, 80, 115, 143, 157, 162, 164, 170, 177, 197, 288). In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit dieser Infektionen, es werden Zahlen zwischen 2 % und 15,5 % (in % der Hospitalisierten) genannt (1, 60, 69, 74, 126, 128, 129, 197, 220, 233, 354). Einigen Berichten zufolge

ist die Anzahl zunehmend (73, 81, 98, 115, 290, 302, 347). Aufgeschlüsselt finden sich Infektionen von

Harnwegen bei 3 % - 5,9 % der Patienten (1, 75, 233) oder 35 % - 47,6 % der Hospitalinfektionen (69, 128, 220, 354),

Atemwegen bei 0,5 % - 5 % der Patienten (1, 147, 218, 219, 233) oder 14,5 % - 38 % der Hospitalinfektionen (69, 128, 220, 354). Einmal wird ein Anstieg von 0,8 % auf 8 % (in % der Hospitalisierten) berichtet (290),

Wunden bei 2,1 % - 5,4 % der Patienten (1, 233) oder 9,5 % - 30 % der Hospitalinfektionen (128, 220, 354).

Bei diesen Infektionen ist ein sich ständig wandelndes Erregerspektrum zu beobachten. Während es in den 50-er und Anfang der 60-er Jahre die Staphylokokken waren, sind es seit Einführung der penicillinasefesten Penicilline in zunehmendem Maße gram-negative Keime, die das Bild beherrschen und zu schweren Krankheitsbildern führen (1, 7, 73, 79, 96, 133, 140, 153, 154, 162, 206, 210, 220, 238, 383, 302, 311, 314, 316, 341, 381, 388). Der Staphylokokkenhospitalismus, über den vor allem Arbeiten aus dem deutschsprachigen Raum vorliegen (143, 163, 164, 227, 323), bleibt trotz des starken Rückganges nach wie vor ein Problem, da inzwischen auch Substanzen wie Methicillin und die Isooxazolyl-Penicilline zunehmend auf Resistenzen stoßen (7, 34, 74, 82, 84, 135, 156, 158, 284, 293).

Über die Zunahme gram-negativer Erreger bei Hospitalinfektionen finden sich schon früh Berichte im angelsächsischen Schrifttum (78, 79, 80, 302), während diese Gefahr im europäischen Raum durch die Dominanz des Staphylokokkenhospitalismus lange nicht so ernst gesehen wurde. Erst in den 60-er Jahren häufen sich auch hier die Mitteilungen (3, 73, 151, 157, 164, 170, 237, 288, 310, 311).

In allen klinischen Bereichen zeichnet sich der Trend zu gram-negativen Keimen ab, wobei Coli und Proteus, bei respiratorischen Infekten vor allem Klebsiella, Enterobacter und Pseudomonas je nach Abteilung in wechselndem Ausmaß genannt werden.

So wird berichtet über

Pseudomonas	(1, 10, 33, 75, 80, 96, 108, 115, 162, 164, 210, 220, 280, 288, 291, 297, 314, 347, 384, 388, 390),
Klebsiella	(1, 12, 108, 140, 162, 164, 197, 210, 220, 226, 298, 314, 347, 353, 373, 388),
Enterobacter	(1, 12, 80, 108, 115, 140, 210, 220, 310, 311, 347),
Serratia	(1, 12, 75, 140, 298, 373),
Proteus	(3, 80, 162, 164, 197, 280, 288, 297),
Coli	(80, 140, 162, 197, 220, 238).

Einige Arbeiten finden gram-negative Keime vermehrt, ohne daß einzelne Spezies angegeben werden (7, 69, 74, 79, 96, 178, 209).

Auch die Zunahme von Candida bei bakteriologischen Untersuchungen findet Erwähnung, wenn auch hinsichtlich der Bedeutung keine eindeutigen Schlüsse gezogen werden (7, 75, 120, 210, 329, 372).

2.2 Ursachen

Erregerwechsel und Häufigkeitszunahme von Hospitalinfektionen werden auf den Wandel verschiedener Faktoren des ökologischen Gesamtsystems Patient - Erreger - Umwelt zurückgeführt.

Die Vernachlässigung von bewährten Maßnahmen der Krankenhaushygiene, ein wichtiger Faktor im Hospitalismusgeschehen, soll vor allem durch das Gefühl der Omnipotenz von Antibiotika erzeugt worden sein (115, 157, 162, 164, 170,

177, 288, 314, 316). Die im einzelnen angeführten Problemkreise sind Krankenhausbau und Organisation der Abteilungen, Isoliermöglichkeiten infizierter Patienten, Desinfektion von Räumen, Einrichtung und nicht sterilisierbaren Geräten unter besonderer Berücksichtigung der Desinfektionsmittelresistenz mancher gram-negativer Keime, Gerätesterilisation, Sorgfalt des Krankenhauspersonals in der Berücksichtigung hygienischer Aspekte und entsprechende Schulung (98, 106, 107, 115, 116, 126, 131, 143, 151, 154, 162, 210, 227, 231, 253, 287, 306, 310, 316, 352, 377; Desinfektionsmittelresistenz: 35, 47, 253, 288, 314, 319, 361).

Wie eingehendere Untersuchungen gezeigt haben, ist der Hauptverbreitungsweg die Kontaktübertragung (67, 74, 93, 106, 107, 115, 123, 134, 172, 176, 185), das Verhältnis gegenüber der aerogenen Übertragung liegt etwa bei 10 : 1 (48, 60, 153, 154, 193, 236). Die Möglichkeit einer aerogenen Übertragung gram-negativer Keime in Feuchtigkeitspraktikeln wird ausdrücklich erwähnt (10, 106, 123, 151, 249, 271).

Eine Möglichkeit der effektiven Kontrolle von Infektionswegen bietet die Abklatschkulturmethode nach Kanz (48, 151-154, 347, 376).

Ein Problem bleibt die Überwachung aller hygienischen Maßnahmen durch eine autorisierte Instanz. Die Einsetzung von "infection comitees" und weisungsbefugten "nurse epidemiologists" hat sich in den USA bewährt, eine entsprechende Institutionalisierung wird auch im deutschsprachigen Raum gefordert, um eine kontinuierliche, wirkungsvolle Kontrolle der Infektionen im Krankenhaus zu gewährleisten (60, 126, 157, 162, 177, 246, 248, 249, 310, 316, 319). Erste organisatorische Schritte sind erfolgt (247).

Die Fortschritte der Medizin haben dazu geführt, daß sich das Spektrum hospitalisierungsbedürftiger Patienten und die Verteilung der Altersklassen verändert. Die vielfach verbesserten Therapiemöglichkeiten erhalten Schwerstkranke am Leben und führen zu größeren Anteilen schwerer Erkrankter im Krankenhaus. Die Schwere des Grundleidens hat Einfluß

auf die Abwehrlage des Organismus. Darüber hinaus ist heute eine stärkere Polarität in der Altersverteilung festzustellen mit einerseits mehr Frühgeborenen und andererseits stärkerer Vertretung höherer Altersklassen. In beiden Altersgruppen ist die Infektabwehr des Organismus eingeschränkt infolge Unreife bzw. Alterung des Immunsystems (60, 68, 98, 115, 147, 162, 177, 206, 326, 340, 347, 354, 361).

Mit der technologischen Entwicklung der Medizin vermehrt sich die Zahl der durchgeführten schweren instrumentellen diagnostischen Eingriffe ebenso wie die der zu therapeutischen Zwecken angewendeten Maßnahmen, die oft ein erhebliches Infektionsrisiko bedeuten. Einerseits erzeugen sie einen *locus minoris resistentiae* durch Verletzung oder zumindest Irritation, andererseits kann es durch sie direkt zur massiven Übertragung pathogener Keime kommen (60, 64, 98, 115, 162, 177, 206, 210, 219). Die cytostatische und immunsuppressive Therapie, ebenso Corticosteroide bewirken über andere Mechanismen eine erhöhte Zahl von Infektionen (56, 244, 252, 269, 340).

In der exzessiven Gabe von Antibiotika wird von vielen Autoren das Hauptmoment der Keimspektrumverschiebung gesehen. Die Indikation zur Gabe von Antibiotika wird danach zu großzügig gestellt. Das gilt für die Therapie banaler Infekte, besonders aber für die Antibiotikaprophylaxe. Die "antibiotische Abdeckung" bei möglichen Infektionsrisiken scheint das Gegenteil ihres Zieles heraufzubeschwören. Statt einer Prophylaxe erfolgt die Infektion durch resistente gram-negative Keime oder, immer noch, durch resistente Staphylokokken. Problematisch sind gerade hier die Breitspektrumantibiotika. Auch die Therapie schwererer Infektionen erfolgt allzu oft ungezielt, ohne vorherige bakteriologische Kontrolle und Resistenzbestimmung. Erschwerend ist, daß innerhalb eines Hauses meist polypragmatisch mit allen zur Verfügung stehenden Antibiotika operiert wird (6, 31, 60, 75, 81, 82, 93, 108, 115, 128, 132, 134, 140, 143, 153, 162, 177, 199, 219, 268, 272, 274, 288, 302, 310, 314, 316, 320, 354, 361, 388).

Mit der Gabe von Antibiotika in Wechselwirkung steht die Resistenzentwicklung. Sie erfolgt durch drei Mechanismen. Die Selektion primärresistenter Keime ist ein bekannter Vorgang (2, 60, 78, 81, 83, 84, 88, 126, 128, 140, 144, 162, 164, 177, 180, 181, 188, 190, 272, 282, 288, 298, 299, 314, 316, 354, 371, 381, 388). Vor allem die Zahl von resistenten gram-negativen Keimen wie *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Coli* und *Proteus* wird erhöht (2, 62, 160, 197, 275, 299, 318, 332, 353, 370). Von zunehmender Bedeutung sind an Episomen gebundene und somit übertragbare Multiresistenzen (62, 67, 144, 157, 170, 201, 301, 316, 332). Das erzeugt die fatale Situation, daß die gegen mehrere Antibiotika resistenten Keime schon durch eines dieser Antibiotika selektiert werden (201).

Bei den gram-negativen Keimen wird als zweiter Mechanismus die Übertragung von episomal gebundenen Resistenzeigenschaften durch Konjugation genannt (10, 50, 95, 118, 126, 157, 188, 282, 299, 371). Der episomale Transfer ist sowohl zwischen den einzelnen Gattungen der *Enterobacteriaceae* möglich, als auch zwischen diesen und *Pseudomonas* (10, 50, 201, 301, 371). Die Häufigkeit dieses Vorgangs wird unterschiedlich beurteilt (10, 81, 95, 190, 275, 303, 332, 353).

Bei Staphylokokken ist ein ähnlicher Mechanismus nachgewiesen, hier erfolgt die Übertragung von Resistenzeigenschaften über Plasmide, die durch Phagen übertragen werden (Transduktion). Multiresistenzen sollen allerdings seltener sein (34, 126, 157, spez. 180 u. 181, 188, 282, 299, 314). Den Mechanismus begünstigen muß die durch Antibiotika erfolgende Selektion von Plasmid-tragenden Stämmen (135, 156, 158, 259, 282, 285, 299). In Relation dazu wird die Bedeutung von Spontanmutationen bzw. Enzyminduktion geringer eingeschätzt (56, 78, 160, 282, 316).

Die Resistenzentwicklung geht bei *Staph. aureus* und *Pseudomonas* außerordentlich schnell vonstatten (78, 83, 114, 128, 156, 163, 180, 181, 282), selbst Gentamycin bleibt nicht

ausgespart (50, 88, 111, 118, 127, 141, 299). Nach Sistieren der Antibiotikaaanwendung kommt es weitgehend zum Spontanverlust der Episomen (180, 181).

Die Störung des natürlichen Gleichgewichts der normalen Standortflora der oberen Luftwege ist eine weitere Folge der Antibiotikatherapie. Mit Vernichtung der Keime, die den gram-negativen Keimen gegenüber antagonistisch wirken, kommt es zwangsläufig zu einem Überwuchern der letzteren (78, 90, 140, 216, 291, 298, 299, 317, 342, 343).

Mit Verringerung der Normalflora nimmt die Zahl der infektiösen Komplikationen zu (7, 29, 30, 198, 199, 216, 259, 291, 317, 335, 342, 343, 353, 354, 361, 384). Untersuchungen zeigen, daß sich nach Beendigung der Antibiotikagabe die ursprüngliche Flora wieder einstellt (23, 90, 198).

Aus den angeführten Gründen fordern viele Autoren die Entwicklung einer Antibiotikaaanwendungsstrategie durch einen kompetent besetzten Infektionskontrollausschuß. Ziel einer solchen Strategie soll die Möglichkeit der Restriktion bestimmter Substanzen sein, um so auf Resistenzentwicklungen, vor allem von Multiresistenzen, flexibel reagieren zu können. Außerdem wird vorgeschlagen, vor der Anwendung von Antibiotika durch Kliniker die Pflicht zur Konsultation des entsprechenden Ausschusses bzw. eines seiner Mitglieder einzuführen, um so zu einer generell strengeren Indikationsstellung zu gelangen. (1, 162, 177, 179, 180, 181, 201, spez. 217, 218, 248, 293, 336, 381).

2.3 . Intensivbehandlungsstationen

Auf Intensivstationen sind Hospitalinfektionen besonders schwerwiegend, da sie in kritischen Fällen zu letalem Ausgang führen können, zumindest eine ernste Komplikation bedeuten. Gerade hier jedoch ist das Problem sehr groß, auf die zentrale Stellung der Intensivstation im Hospi-

talismusgeschehen weisen zahlreiche Arbeiten hin (10, 25, 48, 53, 92, 123, 126, 162, 168, 187, 206, 212, 249, 298, 337, 345, 347, 372). Die für den modernen Hospitalismus verantwortlich gemachten ökologischen Faktoren erfahren hier ihre stärkste Ausprägung.

Antibiotikaphylaxe ist die Regel, wenn auch auf die Fragwürdigkeit dieser Maßnahme hingewiesen wird. Resistenzentwicklung der Keime und Sekundärinfektionen sind häufig (48, 53, 93, 151, 153, 184, 187, 256, 274, 347, 361).

Die Hygieneproblematik ist angesichts der erforderlichen häufigen Personal-Patientenkontakte und vor allem der zahlreichen zur Anwendung kommenden Geräte besonders groß (25, 48, 53, 91, 123, 212, 347). Hinsichtlich der Gefahr der Keimverbreitung erscheinen Beatmungsgeräte, Sauerstoffzelte, Inhalationsapparate und Raumluftbefeuchter, d.h. alle Geräte mit Wasserreservoir und Vernebelungseinrichtung, besonders problematisch (4, 11, 24, 40, 55, 66, 73, 113, 154, 167, 203, 206, 219, 224, 225, 229, 230, 235, 253, 264, 270, 271, 290, 292, 295, 327, 369, 380). Vor allem Naßkeime, d.h. Pseudomonas und Keime der KES-Gruppe, finden in den Wasservorratsbehältern gute Lebensbedingungen. Wie Untersuchungen zeigen, ist die Dekontamination dieser Geräte außerordentlich schwierig und befriedigende Ergebnisse selten (40, 66, 93, 113, 235, 264, 267, 270, 290, 292). Es resultiert so durch den Fortschritt der biomedizinischen Technik ein unsicheres hygienisches Milieu, in welchem die Unterscheidung zwischen steril und kontaminiert sehr schwer fällt (64, 106).

Die Rolle der schweren und schwersten Grundleiden mit ihrer schwächenden Wirkung auf die Infektabwehr wird häufig als Faktor im Hospitalismusgeschehen auf Intensivabteilungen erwähnt (48, 91, 123, 147, 205, 206, 212, 312, 347).

Die Zusammensetzung des Patientengutes ist je nach Art der Abteilung unterschiedlich, jedoch zeigen alle Berichte über Alter, Grundleiden, Behandlungsmaßnahmen und Mortalität die Extremsituation der Intensivabteilungen sehr deutlich (37, 44, 138, 139, 187, 326).

Die Intensivbehandlung selbst ist in erster Linie apparativer und instrumenteller Art. Vor allem Intubation und Tracheotomie, meist in Verbindung mit maschineller Beatmung, aber auch Cava-, Harnblasen- und Herzschrittmacherkatheter, ferner Hämö- und Peritonealdialyse sind die meistgenannten, das Infektionsrisiko erhöhenden Maßnahmen (29, 30, 37, 48, 61, 75, 105, 108, 123, 130, 140, 147, 152, 154, 184, 187, 196, 205, 206, 219, 244, 251, 262, 320, 347).

So resultiert eine ökologische Situation, in der durch schwerste Krankheit besonders gefährdete Patienten solchen speziellen Behandlungs- und Pflegeformen ausgesetzt sind, daß ein ständiger Kontakt zu einer Umwelt hergestellt wird, die durch vielfältigste, kaum kontrollierbare Keimreservoirs, Ausscheidungsmöglichkeiten und Verbreitungswege gekennzeichnet ist.

Der Infektionswandel von Staph-aureus zu gram-negativen Keimen ist auf Intensivabteilungen besonders deutlich (44, 48, 53, 63, 151, 153, 154, 168, 187, 212, 244, 345, 347, 361, 376). Genannt werden wiederum

Pseudomonas (44, 48, 63, 151, 153, 168, 205, 345, 361, 376)

Klebsiella (53, 63, 93, 151, 153, 168, 345)

Enterobacter (93, 153, 168)

Serratia (91, 93, 168, 187, 379)

Proteus und
Coli (44, 63, 151, 153).

Auch Candida wird vermehrt gefunden (187).

2.4 Die nosokomialen Infektionen der Atemwege

Pneumonien nehmen nach Harnwegsinfektionen den zweiten Rang in der Häufigkeit von Hospitalinfektionen ein. Die oben gemachten Angaben zeigten, daß je nach Patientengut 1 % - 8 %

aller Hospitalisierten eine Pneumonie entwickeln. Für Intensivbehandlungsstationen liegen die angegebenen Raten wesentlich höher. Hier stehen die Infektionen des Respirationstraktes im Vordergrund, nach verschiedenen Untersuchungen werden 5% - 37% der Patienten befallen (9, 29, 61, 65, 215, 249, 341, 345). Die Diagnose der bakteriellen Pneumonie wird gesichert durch den Nachweis eines Lungeninfiltrates bei den Zeichen Fieber, Leukozytose und eitrigem Sputum (15, 30, 52, 108, 146, 168, 184, 224, 256, 303, 345, 348, 354).

Voraussetzung einer gezielten Antibiotikatherapie ist der Erregernachweis. Zahlreiche Autoren weisen auf die geringe Aussagekraft bakteriologischer Sputumuntersuchungen hin (13, 17, 27, 32, 49, 124, 173, 186, 189, 243, 255, 273, 346). Zu ihrer Verbesserung werden verschiedene Methoden empfohlen, die sich unter Routinebedingungen kaum durchsetzen können, da sie zu aufwendig sind oder einen kaum zu rechtfertigenden Eingriff darstellen (15, 17, 27, 32, 49, 124, 239, 243, 255, 273, 333, 338, 368). Der Wandel in der Keimverteilung von gram-positiven zu gram-negativen Keimen wird dennoch allgemein konstatiert. Umfangreichere Untersuchungen, die exakte statistische Methoden erlaubten, sind selten. In der Methodik lassen sich zwei Ansätze unterscheiden. Einmal wird, von einem gegebenen Patientenkollektiv ausgehend, der jeweils mit einem bestimmten Keim besiedelte oder infizierte Anteil an Patienten angegeben, die andere Methode macht das Gesamtkeimspektrum mit dem relativen Anteil einzelner Keime zu ihrem Ausgangspunkt. Zu beachten ist auch, ob der Untersuchungsgegenstand das Erregerspektrum klinisch gesicherter Pneumonien oder das Spektrum aller bei bakteriologischen Sputumkontrollen gefundenen Keime ist. In der Methodik unterscheiden sich außerdem Arbeiten über Vergleichszeiträume und solche, die nur den jeweiligen Stand erfassen. Tabelle 1 gibt eine chronologisch geordnete Übersicht.

TAB. 1 ; Literaturübersicht, Keimverteilung

In der Spalte "Ergebnisse" finden sich absolute oder relative Häufigkeiten der Keime. Wenn sich die relativen Häufigkeiten nicht auf das Keimspektrum beziehen, ist dieses angegeben.

TAB. 1

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse	
Schoenmackers, J. (323)	1951-59 Düsseldorf	post mortem Lungenkulturen, Klinik	92 Autopsien	Staph.aur.: 59 Pneumok.: 5 Candida: 2	Streptok.: 7 Ps.aerug: 4 o.B.: 23
Kneeland, Y., Price, K.M. (171)	1956-58 USA	post mortem Lungenkulturen, Klinik	201 Autopsien 110 mit/ 91 ohne Pneumo- nie	Staph.aur.: 54/27 Ps.aerug.:26/6 E.coli:21/12 α -Strept.:11/19	Klebs.aerog.:27/13 Proteus:23/12 Enterok.:30/27 Pilze:30/18
Carpenter, H.M., R.M.Wilkins (46)	1955-60 USA	post mortem Lungenkulturen, Klinik	2033 Autop- sien, 68 % pos. Kultu- ren	Klebs./Aerobacter:19,4% Escherichia:16,7% Staph.:11,7% Proteus:7,5% Enterok.:1,5% Pneumok.:1,2% Serratia:0,7%	Paracoli:13,8% Pseudom.:8,1% Str.virid.:5,5% Str.pyog.:1,1% Candida:0,8%
Schmidt, K. (320)	1959 Freiburg	Tracheotomie, Neurochirurgie	35 Pat.	Staph.aur.:32 Klebs.:13 Proteus: 8	Enterok.:22 Coli: 9

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
Mössner, G. (237)	1957-63 Freiburg	Tracheotomie, Neurochirurgie, Sputumbefunde, Med. Klinik	4527 Stämme	Staph: 26,4% Coliforme:24,2% Enterok.:15,2% Proteus:6,4% H.infl.:4,6% Pseudom.:3,2% häm.Strept.:2,8% Pneumok.:2,3%
Gotsman, M.S., J.L.Whitby (105)	1961 England	Atemwegsinfekt. nach Tracheo- tomie	15 Pat.	Staph.aur.:11 Ps.aerug.:5 Proteus: 4 andere Enterobacteria- ceae: 9
Publ.Health.Lab. Service	1961-62 England	post mortem Lungenkulturen, Klinik	470 Autopsien	Staph.aur.: 122 E.coli: 95 Proteus: 35 Pneumok.: 29 H.infl.: 16 Klebs.: 12 Ps.aerug.:10 Citrobacter: 5 wenige andere En- terobacteriaceae
Mössner, G., W. Quarz (239)	keine Zeit- angabe (1957-67)? Freiburg	Sputumbefunde Med. Klinik	7611 Proben	Bezogen auf Proben: Coliforme:29,1% Staph.:21,8% Enterok.:11,6% Proteus:6,7% H.infl.:6,7% Pseudom.:4,0% häm.Strept.:2,8% Pneumok.:2,3%
Yarrington, C.T., J.P.Frazer (389)	1962-64 USA	Tracheotomien Chir. und HNO	103 Pat.	Normalflora:33 Staph.aur.:24 Pseudom.:10 H.infl.:5 Klebs.:5 Candida:2 andere:4

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
Sadony, V.; H. Schulz (311)	1964-65 Düsseldorf	post mortem Kulturen, Lunge + Bronchus, Klinik	166 Lunge/ 166 Bron- chus	Steril:25/10 Staph.aer.:60/89 Aerob.aerog.:17/15 Pneumok.:12/10 Ps.aerug./5/8 Klebs.:1/3 Streptok.:9/28 Candida:3/10
Eickhoff, T.C.; P.S.Brachmann; J.v.Benett; J.F.Brown (69)	1965-66 USA	Nosokom. Infektionen, 6 Kliniken	1460 Fälle, 15,4% Atem- wege	Staph.aer.:21% Pneumok.:17% Streptok.:12% Ps.aerug.:12% Proteus:9% Klebs./Aerobacter:8% E.coli:5% Staph.albus:4% andere gr.-neg.:12%
Thoburn, R.; F.R.Fekety; L.E.Cluff; V.B.Melvin (354)	1965-66 USA	nosokomiale Pneumonien	85 Fälle	Pneumok.:13% Klebs./Aerobacter:13% Staph.aer.:13% Ps.aerug.:9,4% Paracolon:7% E.coli:3,5% H.infl.:2,3% Enterok.:2,3% Proteus:1,2% Unbestimmt:35,3%
Asmundsson, T.; K.H.Kilburn (9)	1963-66 USA	nosokomiale Pneumonien nach akutem Atemver- sagen	18	Überwiegend Pseudomonas, oft auch Klebs./Aerobacter und Proteus

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
Kanz, E.; K.Linke; R.Beer; (151) Kanz,E.; (152) Feifel,G.; K.Linke; I.Weisthanner; R.Manz; (73)	1966-67 München	Tracheotomien, Abstriche von Trachealkanülen	68 Pat. 325 Abstriche	Bezogen auf Patienten: Klebs./ Aerobacter:84% Pseudom.:79% Proteus:67% E.coli:45% Staph.aur.:26% Paracoli:25% Citrobacter:16%
Rogers, L.A.; S. Osterhout (303)	1966-67 USA	Trachealsekret nach Tracheotomie	50 Pat. ohne/ 15 Pat. mit Pneumonie	α -Strept.:36/17 Aerobacter:32/59 Staph.aur.:24/22 Pseudom.:20/53 Neisseria:18/18 Staph.albus:12/9 E.coli:10/3 Proteus:9/22 Can- dida:6/1 Enterok.:5/1 Strept.pyog.:4/0 Pneumok.:1/3 andere:19/2
Rose., H.D.; M.G.Heckman; J.D.Unger (305)	1965-68 USA	Sputum bei gram-neg. Pneumonie	58 Fälle	Ps.aerug.:19 Klebs.:16 Proteus:8 Enterobacter:7 E.coli:7 Ps.aerug.+ Bacteroides:1
Mays, B.B.; G.D.Thomas; J.S. Leonard,jr.; P.M.Southern,jr.; A.K.Pierce; J.P.Sanford (214)	1967 USA	post mortem Lungenkulturen, ~, nekrotis. Pneumonie	46 Keime bei 287 Autopsien	Staph.albus:12/2 α -häm.Strept.:71/3 Pneumokokken:6/0 Enterokokken:48/3 β -häm.Strept.:19/2 Candida:14/2 andere gram-pos.:7/0

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
Gardner, P.; W.B.Griffin; M.N.Swartz; L.J.Kunz (96)	1967 USA	Sputumbefunde, Klinik	339 Keime, nur gram- negativ	Klebs.:109 Ps.aerug.:107 E.coli:41 Enterobacter:31 Proteus:10 Ps.species:10 Serratia:5 andere Enterobacteria- ceae:8 nicht fermentative Bakt.:13
Naumann, P.; W. Auwärter (244)	1967 Hamburg	Sputum, Pleurapunktat	88 Proben	E.coli und Coliforme:47 Ps.aerug.:24 Staph.aur.:21 Proteus:19 Pneumok.:14 Enterok.:11 vergr.Strept.:3 hämStrept.:7 Candida:10
Manz, R.; G.Feifel; R.Drost; S.Wendt (205)	1966-68 München	Trachealabstriche 678 bei Tracheotomie, Abstriche gemischte Inten- sivabteilung	678	Ps.aerug.:46% Staph.aur.:2,2% Str.virid.:3,0% gram-neg.Keime insges.:74,5%
Puppel, H.; W.Mannheim (286)	1967-68 Marburg	Sputum + Bron- chialsekret, Klinik und Ambulanz	3914 Proben	Bezogen auf Proben: Candida:24,45% KES-Grp.:17,69% E.coli:14,00% Staph.aur.:12,20% Proteus:7,35 Pneumok.:6,85% H.infl.:5,25% Ps.aerug.:4,62% andere:12,51%

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
Schylla, G.; H.-P. Schuster; P. Baum; H. Schönborn; W. Poeplau; H. Ch. Brodersen (328)	1966-69	Infektionen nach Tracheotomie, internist. In- tensivstation	57 posit. Kulturen	Ps. aerug.: 25 Staph. aur.: 16 E. coli: 12 Proteus: 4
Tillotson, J.R.; M. Finland (360)	1968 USA	Primäre Pneumonien, Untersuchung von Kolonisation und Superinfektion	Kolonisation: 182 Stämme bei 88 Pat./ Superinfektion: 24 Stämme bei 22 Pat.	Klebs.: 37/5 Staph. aur.: 31/8 E. coli: 24/2 H. infl.: 23/0 Proteus: 22/4 Enterobacter: 19/2 Serratia: 10/0 Ps. aerug.: 6/3 andere: 10/0
Griehle, H.G.; F.R. Colton; T.J. Bird; A. Toigo; L.G. Griffith (113)	1968 USA	Sputumkulturen, Abt. f. Lungenkrankheiten, inkl. Intensivstation	453 Stämme	Ps. aerug.: 23,6% Pneumok.: 22,2% Coliforme: 15,4% Staph. aureus: 12,3% Klebs.: 12,3% Proteus: 6,1% β -Strept.: 4,4% H. infl.: 2,2% Enterok.: 1,1%

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
Aldag, U.E.T.U.H.R. (3)	1959 : 1968 Berlin	Sputumkulturen, Klinik	1959 = 783 Keime/ 1968 = 550 Keime	Staph.aur.:160/57 Streptok.:132/47 Pneumok.:120/69 Coli:118/88 Candida:100/194 H.infl.:48/18 Proteus:27/27 Enterok.:22/5 Pseudom.:19/17 Aerobacter:12/16 Staph.albus:10/9 andere:15/3
Eckert, P.; K.J.Paquet; B.Kreutzberg (65)	1967-68 : 1969 Bonn	Abstriche des Respirations- traktes, Thoraxchirurgie, Intensivstation	1967-68 = 114 Keime/ 1969 = 114 Keime	Ps.aerug.:25/23 Staph.aur.:16/7 Aerobacter:16/18 Proteus:14/15 Coli:14/15 Enterok.:10/16 Streptok.:10/11 Klebs.:7/6 Clostr.:2/2
Breitfellner, G.; R. Kucher; F. Lackner (25)	1969 Wien	Chir. Intensiv- abteilung, Trachealabstriche	139 Abstr. bei 35 Pat.	Bezogen auf Abstriche: Proteus:52% E.coli:30% Ps.aerug.:18% Baz.mesent.:11% Staph.albus:4% Staph.aur.:2% vergr.Strept.:1% steril: ca. 2%
Johanson, W.G.; A.K.Pierce; J.P.Sanford (146)	1969 USA	Oropharyngeal- abstriche bei hosp. Pat.	122 Keime, nur gram-neg.	Klebs.:28 Enterobacter:26 Escherichia:21 Serratia:10 Proteus: 8 Pseudom.: 19 andere: 10

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
May, W.; H. Burchardi; W. Killian (212)	1967-70 Freiburg	Trachealsekret, anaesth. Inten- sivstation	652 Ab- striche	Ps.aerug. bei 64,5 % der Befunde
Graybill, J.R.; L.W.Marshall; P.Charache; C.K.Wallace; V.B.Melvin (108)	1968-70 USA	nosokomiale Pneumonien	224 Fälle	Ps.aerug.: 26 Klebs./Enterobacter:29 Ps.aerug. + Klebs./Enterobacter: 19 E.coli: 8 Staph.aur.: 6 Pneumok.: 24 β -Strept.: 8 H.infl.: 7 (Proteus: 4) kein Erregernachweis: 97
Coker, A.S.; C.E.Mackey; C.G. Cobbs (52)	1967-71 USA	gram-neg. prim. nosokom. Pneumonie Superinfektion	16 Fälle 10 Fälle	Ps.aerug.: 9 Proteus: 6 Serratia: 2 Klebs.: 1 Coli: 1 (3x Mischflora Ps.aerug.+Proteus) Ps.aerug.: 9 Klebs.: 1 Serratia:1
Marget, W.; F. Daschner (206) Daschner, F.(60)	1970 München	Trachealabstr. Pädiatr. Inten- sivstation	65 Ab- striche	Bezogen auf Abstriche: Ps.aerug.:42% E.coli:33% Klebs./Aerobacter:18% Staph.aur.:13% Proteus: 11% Enterok., Streptok. und Candida:10%

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
Lorian, V.; B. Topf (197)	1970 USA	nosokom. resp. Infektion	54 Keime	Klebs.:13 Enterobacter:10 E.coli:6 Ps.aerug.:5 Proteus:4 Serratia:1 Staph.aur.:8 Pneumok.:3 Streptok.:2 Candida:2
Metz, H.; V. Preac-Mursic (226)	1960 : 1965 : 1970	Sputumproben, überwiegend Klinik	Keine Angabe	Staph.:29%/15%/19% Streptok. und Pneumok. unverändert, Klebs.-Grp.:4% → 40% E.coli:X2 Proteus:X4 Ps.aerug.:X5
Bryant, L.R.; J.K.Trinkle; K.Mobin-Uddin; J.Baker; W.O.Griffen (29) (30)	1970-71 USA	Intubation und Tracheotomie, Chir. Intensiv- station	129 Pat.	Ps.aerug.:197 Normalflora:131 Candida:81 Klebs.:67 Proteus:63 E.coli:50 Enterobacter:48 Staph.aur.:29 Pneumok.:19 Serratia:19 H.infl.:9 andere: 24
Bryant, L.R.; K. Mobin-Uddin; M.L.Dillon; W.O.Griffen (31)	1970-71 USA	s.o. Pneumonien bei Beatmungspat.	60 Pat.	Ps.aerug.:15 Klebs.:10 E.coli: 9 Aerobacter:9 Proteus:6 Pneumok.:4 Staph.aureus:2 Serratia:1 Candida:2 Normalflora:2

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
Johanson, W.G.; A.K.Pierce; J.P.Sanford; G.D.Thomas (147)	1970-71	Oropharyngeale Abstriche, Trachealsekret, Sputum, inter- nist. Intensiv- station	213 Pat. gram-neg. Kolonisation/ Infektion	Klebs.:47/6 Ps.aerug.:30/5 Enterobacter:35/4 E.coli:24/3 Proteus:12/1 Herellea:10/2 Serratia:7/0 Ps.maltoph.:3/0
Rosendorff, L.L.; G.Daico;ff; H.Baer (306)	1969-72 USA	Atemwegsinfek- tion nach Herzchirurgie	18 Infekte, 25 Erreger	Ps.aerug.:10 Enterobacter:6 Klebs.:4 E.coli:3 Serratia:1 Herellea: 1
Ritzerfeld, W. (297, 298, 299)	1959-61 : 1968 : 1970 : 1971 : 1972 Münster	Sputumproben, überwiegend Klinik	9754 : 4247 : 4133 : 4133 : 1633	Bezogen auf Proben: Staph.aur.:21% : 16% : 16 % : 0 : 0 Enterok.: 5% : 5% : 7% : 0 : 0 (0 = keine Angabe) Ps.aerug.: 4% : 11% : 12% : 15% : 15% Proteus: 3% : 8% : 10% : 10% : 9%
Northey, D.; M.L.Adess; J.M.Hartsuck; E.R.Rhoades (249)	keine Angabe USA	Sputum, Trachealsekret Chir. Intensiv- station	77 Pat. Kolonisation: 51 Pat. Infektion: 18 Pat.	Klebs.:25 Enterobacter:19 Ps.aerug.:13 Proteus:10 E.coli:10 Staph.aur.:5 Candida: 1 Bezogen auf Infektionen: Ps.aerug.: 39,3% E.coli:21,2% Klebs./Enter- obacter:12,1% Proteus:9,0%

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
Hofman, W.;	1972-73	post mortem	106 nicht	Escherichia:16/16 Klebs.:21/11
U. Bleyl;	Heidelberg	Kulturen bei	beatmete Pat.	Enterobacter:12/8 Proteus:27/21
A. Timme;		Pat. von In-	50 beatmete	Pseudom.:10/5 Mima:4/0
W.-W. Höpker;		tensivstationen	Pat.	Staph.:15/10 Streptok.:19/13
D. Bockelmann;		Trachea +	Trachea/	Hefen:3/0 andere:3/0
H.J. Simmendinger;		Lunge	Lunge	Proteus:18/12 Pseudom.:16/11
J. Nassal				Klebs.:15/15 Escherichia: 6/6
(132)				Staph.:2/2 Enterobacter, Citro- bacter, Streptok. je 1/1
Klastersky, J.;	1972/73	Bronchialsekret	42 Pat.	Ps.aerug.:23,1% Staph.aur.:18,1%
J.E.Huysmans;	Belgien	bei Tracheoto-	ohne endo-	Proteus/Provid.:19,5% Pneumok.:10,1%
D. Weerts;		mie, Neu-	tracheales	E.Coli:8,6% Klebs./Enterobacter:8,6%
C. Hensgens;		chirurgie	Gentamycin	Candida:6,5% β -Strept.:4,3%
D. Daneau				H.infl.:0,7%
(166)				
Barrett, F.F.;	1967/	Erreger,	42/24/47	In % bezogen auf Pat.:
J.I. Casey;		isoliert bei	Erreger	Staph.aur.:23/25/31 Klebs./Entero-
M. Finland (12)		nosokom.	39/20/29	bacter:21/30/38 Pneumok.:21/20/10
Adler, J.L.;	1970/	respirat.	Pat.	Ps.aerug.:8/20/10 H.infl.:13/5/14
J.P.Burke;		Infekten		E.coli:8/0/17 Proteus:5/0/14
M. Finland (1)				Serratia:3/15/3 Strept.:3/5/14
McGowan, J.E.;	1973			Enterok.:3/0/3
M. Finland (218)	USA			

Autor	Jahr/Ort	Material	Anzahl	Ergebnisse
Wysocki, S.;	1964 bis	Tracheotomierte	keine	Staph.aur.: stark abnehmend,
B. Oellers	1973	u. beatmete	Angabe	Pseudom. und Klebs./Aerobacter:
(388)	Heidelberg	Patienten,		stark zunehmend, Proteus und Coli:
		Chirurgie		gleichbleibend
Klick, J.M.;	1972-74	nosokom.	30 Fälle,	Ps.aerug.: 17 Serratia od. Proteus: 6
G.C.DuMoulin;		Pneumonie,	ohne Poly-	Ps.maltoph.: 1 Candida: 1
J. Hedley-Whyte;		chir. Intensiv-	myxin-Aerosol	
D. Teres;		station		
L.S. Bushnell;				
D.S. Feingold				
(168)				

Angesichts des bei Patienten einer Intensivstation erhöhten Infektionsrisikos kommt der Prophylaxe pulmonaler Infektionen besondere Bedeutung zu.

Ein Schwerpunkt der Bemühungen liegt auf dem Sektor der Hygiene. Neben allgemeinen, baulich-organisatorischen Maßnahmen beim Aufbau einer Intensivabteilung, wo Personalschleusen, Laminar-flow Systeme, UV-Schleusen, bakteriostatische Matten usw. vorgeschlagen werden, wird die Notwendigkeit größerer Sorgfalt in der Beachtung der Grundregeln von Asepsis und Antisepsis immer wieder betont. Intensive Schulung und Erziehung des Personals scheint notwendig. In diesem Zusammenhang wird vor allem eine sterile Absaugtechnik verlangt, der Gebrauch von Einwegartikeln und Handschuhen ist selbstverständlich. Ein weiterer Ansatzpunkt ist die wirksame Desinfektion bzw. das regelmäßige Auswechseln von Beatmungsgeräten, Sauerstoffsprudlern, etc. (25, 30, 44, 48, 53, 58, 98, 101, 107, 113, 122, 130, 131, 132, 148, 152, 153, 154, 157, 205, 234, 248, 249, 265, 266, 277, 288, 310, 316, 319, 347, 354, 369, 376, 392).

Wichtig erscheint vielen Autoren die Isolierung infizierter Patienten, da diese das wichtigste Reservoir der Hospitalkeime darstellen (48, 101, 154, 185, 201, 205, 248, 274, 277, 288, 306, 316, 354).

Die berichteten Erfolge durch eine diesen Forderungen entsprechende Organisation der Intensivabteilung sind beeindruckend (161, 246, 248, 249, 270). Besondere Sorgfalt bei grundsätzlichen Maßnahmen der physikalischen Therapie und Bronchialtoilette zur Erhöhung der Widerstandskraft wird für erforderlich gehalten (63, 101, 130, 161, 222, 303). Eine optimale metabolische Therapie soll ebenfalls in diesem Sinne wirken (101, 108).

Die Antibiotikaprophylaxe ist umstritten. Von manchen Autoren bei entsprechenden Risikofaktoren befürwortet (36, 112, 165, 168, 182, 219, 364), wird sie von anderen eher kritisch gesehen, da sie lediglich eine Suppression darstellt, die am Ungleichgewicht zwischen bakterieller Aggression und Abwehrlage nichts ändert (19, 26, 30, 31,

48, 53, 54, 63, 81, 101, 144, 153, 162, 177, 198, 248, 253, 316, 336, 341, 347, 354, 374). Statistisch gesicherte Vergleichsuntersuchungen bringen keine einheitlichen Ergebnisse. Es wird über Senkung der Infektionsrate (105, 165, 166), Erfolglosigkeit (104, 155) und sogar höhere Infektionsraten berichtet, vor allem durch das Auftreten resistenter, gram-negativer Keime (65, 259, 260, 280, 312). Wenn überhaupt, so soll eine lokale Applikation durch Inhalation erfolgen, da die systemische Gabe von Antibiotika nicht zu ausreichenden Konzentrationen im Sputum führt (112, 165, 168, 257, 321, 322).

Auch immunologische Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe werden erwähnt, so die Anwendung von Gammaglobulinen und spezifischen Seren oder Vakzination (74, 81, 86, 194, 200, 204, 207, 208, 253, 258, 272, 274, 308, 337, 341, 367, 391). Für praktikabel wird die in etwa 7 Tagen erzielbare Immunisierung gegen *Pseudomonas* gehalten, bisher vor allem bei Verbrennungen angewendet (200, 207, 253, 258, 272, 274, 308, 391). Eine weitere Möglichkeit wird in der gezielten Anwendung apathogener Bakterien gesehen, die , zur Beeinflussung des mikroökologischen Gleichgewichts eingesetzt, das Überwuchern pathogener Keime verhindern sollen (8, 57, 74, 227, 232, 274).

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methode

3.1.1 Material und Datenerfassung

Der Untersuchung liegt ein Vergleich des Materials folgender Zeiträume zugrunde:

1. Zeitraum = 1.1.1957 - 31.12.1962
2. Zeitraum = 1.1.1972 - 31.3.1973

Das Reanimationszentrum der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der FU Berlin wurde 1957 zur zentralen Behandlung von schweren Poliomyelitisfällen eingerichtet. Mit dem Rückgang der Poliomyelitis fiel der Abteilung zunehmend die Bekämpfung lebensbedrohlicher Zustände aller Art zu, Vergiftungen und Herz-Kreislaufversagen machen den Hauptteil aus. Die jährliche Patientenzahl stieg von 169 im Jahre 1957 auf 1.153 im Jahre 1972.

Die Unterbringung der Abteilung erfolgte bis Oktober 1971 in einer umgebauten Normalbettenstation alten Typs, zunächst mit 11, seit 1964 mit 22 Betten. Danach wurde für zwei Jahre eine 20-Betten-Station im Untergeschoß eines Neubaus im Klinikum Westend bezogen, um einen Umbau der alten Abteilung zu ermöglichen. Diese Station konnte, da eigentlich zur Aufnahme anderer Einrichtungen konzipiert, zwangsläufig nicht optimale Verhältnisse ermöglichen. So waren vor allem räumliche Enge, niedrige Raumhöhen und ungünstige Verkehrswege mit schlechteren Reinigungsmöglichkeiten von Nachteil. Gegenüber der Situation der ersten Jahre hatten sich in hygienischer Hinsicht jedoch wesentliche Verbesserungen ergeben durch die Einrichtung eines Aufnahmerraumes, großzügigere Ausrüstung mit Beatmungsgeräten, verbesserte Desinfektionsmöglichkeiten mittels eines Aseptors, außerdem durch strengere Beachtung der Asepsis bei endotrachealer Absaugung und nicht zuletzt aufgrund einer günstigeren Personalsituation. Von Vorteil war sicherlich auch eine

im Klinikum zwischenzeitlich erfolgte Umstellung auf Einwegartikel verschiedenster Art. Bei vergleichender Beurteilung ergibt sich also trotz der provisorischen Unterbringung während des zweiten Zeitraumes unserer Untersuchung insgesamt eine Verbesserung der Hygienesituation gegenüber dem früheren Zeitraum.

Die Auswahl der Krankengeschichten erfolgte nach dem Kriterium der Liegedauer. Aus den Stationsbüchern wurden alle Patienten ermittelt, die 7 Tage oder länger auf der Station lagen. Es waren zwar nicht von allen Patienten die Akten verfügbar, jedoch ergab sich kein Anhalt für das Fehlen bestimmter Aktengruppen. Von den bakteriologischen Untersuchungen wurde Sputum und Trachealsekret berücksichtigt. Einen Überblick gibt Tabelle 2.

TAB. 2: Material

	1. Zeit- raum	2. Zeit- raum	gesamt
Patienten insgesamt:	1752	1579	3331
davon über 7 Tage im Reanimationszentr.:	553(32%)	305(19%)	858(26%)
verfügbare und aus- gewertete Patienten- akten:	405	275	680
davon Patienten mit Sputumkulturen:	194(48%)	220(80%)	414(61%)
<u>von diesen mit posit. bakteriol. Befund:</u>	177(91%)	171(78%)	348(84%)
Kulturen insgesamt:	520	503	1023
davon posit. Kulturen:	458(88%)	446(88%)	904(88%)
<u>gefundene Keime:</u> (ohne Mehrfachnach- weise)	557	496	1053

Die Untersuchung des Sputums erfolgte durch das Medizinaluntersuchungsamt II (Leiter: Medizinaldirektor Dr.med. B.Henze), wobei im Routineverfahren verschiedene Nährböden direkt mit dem Untersuchungsmaterial beimpft wurden. Das waren

im Zeitraum 1:	im Zeitraum 2:
Aerobe Blutplatte	Halbanaerobe Blutplatte (Prodigosus)
Endoplatte	Endoplatte
Bichromatplatte	Bichromatplatte
	Hefeplatte

Weitere Routinemethoden zur Differenzierung wurden nicht angewendet. Zur Kontrolle der kulturellen Untersuchungsergebnisse wurden Staphylokokken gelegentlich einer biochemischen Differenzierung unterzogen. Staph.aureus bildet danach Hyaluronidase, bewirkt Hämolyse und spaltet Mannit.

Die Grundlage der Datenerfassung bildeten die Keime. Für jeden bei einem Patienten neu auftretenden Keim wurde ein Datensatz angelegt, der auf einem Ablochbeleg für maschinenlesbare Datenträger festgehalten wurde. Jeder Datensatz besteht aus 75 Variablen, die so codiert sind, daß eine 80-spaltige Maschinenlochkarte ausgenutzt wird. Zusammengefaßt ergibt sich das folgende Schema:

Merkmale des Keimes:

Keimart, auf die sich die weiteren Angaben beziehen /
Begleitkeime bei Mischflora / Wechsel von Misch- und
Monokultur / Quantität beim ersten Auftreten / Anzahl
der Nachweise / Vorausgehende Befunde im Sputum /
Nachfolgende Befunde im Sputum / Tag der Abnahme relativ zur Einlieferung

Angaben über den Patienten, bei dem der Keim auftritt:

Geschlecht / Alter / Aufenthaltsdauer / Neuaufnahme
oder Verlegung / Diagnose / Vorherige antibakterielle

Therapie / Verlegung oder Exitus / Aktennummer / Aufnahmejahr

Spezielle Intensivtherapie des Patienten:

Intubation / Tracheotomie / Beatmung / Urinkatheter /
Venenkatheter / Vanae sectio / Magenspülung / Reanimation /
Peritonealdialyse / Forcierte Diurese / Inhalation /
Sauerstofftherapie

Antibakterielle Therapie des Patienten:

Gesamtdauer der Therapie / Art der gegebenen Substanzen
(1. - 4. Antibiotikum) / Zeitpunkt ihrer Gabe relativ
zur Einlieferung / Dauer ihrer Gabe

Resistenzbestimmungen bezüglich der gegebenen Antibiotika

Antibiogramme: Empfindlichkeitstestungen gegenüber 21 antibakteriellen Substanzen

3.1.2 Auswertung mittels EDV, Statistik

Die weitere Auswertung erfolgte über Elektronische Datenverarbeitung. Von den Ablochbelegen wurden die Daten auf Magnetband übertragen und nach Plausibilitätsprüfung, Korrektur und Sortierung maschinell auf Lochkarten übertragen. Damit war der Datenbestand für alle im Sputum aufgetretenen Keime gegeben. Durch Auswahl je einer Karte von jedem Patienten, unabhängig von der Zahl der bei ihm gefundenen Keime, wurde ein zweiter, vom Gesamtbestand trennbarer Datensatz erstellt, der die Möglichkeit bot, direkte Erkenntnisse über das Patientengut zu gewinnen.

Ein für unsere Zwecke geeignetes System statistischer Computerprogramme fand sich im "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS), nicht zuletzt, weil es auch für in Programmiersprachen Ungeübte beherrschbar ist. Als Benutzer des SPSS hat man Kontrollkarten zu erstellen, die

sich nach Funktionen gruppieren lassen:

Datendefinierende Karten informieren das System darüber, wie der Datenbestand aufgebaut ist. Dazu gehört die Bezeichnung der Variablen und ihrer möglichen Werte oder Nominalklassen.

Datenmodifizierende Karten veranlassen das System zur Modifikation von Variablen. Dabei können auch neue Variablen gebildet werden.

Aufgabendefinierende Karten bestimmen, welches Unterprogramm auf welche Variablen angewendet werden soll, d.h. welche statistischen Berechnungen erfolgen und wie die Resultate ausgegeben werden sollen.

Das SPSS bietet zahlreiche Möglichkeiten statistischer Berechnungen, angefangen von der einfachen Datenbeschreibung bis zur Faktorenanalyse, wobei natürlich die Art des Datenmaterials die anzuwendenden Methoden bestimmt (51, 309).

Statistik:

Für die metrisch strukturierten Variablen wurde jeweils berechnet: Arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Median, Modalwert, Varianz und Schiefe. Damit sollte einmal die Anwendbarkeit parametrischer Vergleichsverfahren geprüft werden, zum anderen Rechenerleichterungen für außerhalb des SPSS erfolgenden Berechnungen gegeben werden. So konnte der Mittelwertvergleich nach dem t-Test durch die Formel

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

erfolgen, wobei sich die Zahl der Freiheitsgrade nach Formel

$$\chi^2 = \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2} \right)^2}{\frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} \right)^2}{n_1+1} + \frac{\left(\frac{s_2^2}{n_2} \right)^2}{n_2+1}}$$

berechnet.

Die im SPSS angewendeten prüfstatistischen Methoden ergeben sich aus der Art unseres Materials. Da es sich dabei einmal in bezug auf die Zeiträume um zwei unabhängige Stichproben handelt und zum anderen die hauptsächlich interessierenden Variablen nominalskaliert sind, werden folgende Verfahren angewendet:

Für den Vergleich von Alternativ- oder kategorialen Daten zweier unabhängiger Stichproben ist der Chi-Quadrat-Test Methode der Wahl.

Bei bivariablen Verteilungen kann für zweistufige kategoriale Daten neben dem Chi-quadrat der Vier-Felder-Koeffizient Phi benutzt werden, bei mehrstufigen kategorialen Daten der Kontingenzkoeffizient CC (Pearson). Für mehrstufige kategoriale Daten liefert das SPSS außerdem noch Cramer's V, ein Korrekturmaß für Phi.

Den Berechnungen liegen folgende Formeln zugrunde:

Chi-Quadrat

$$\chi^2 = \sum_i \frac{\left(f_{ib}^i - f_{ie}^i \right)^2}{f_{ie}^i} \quad \text{bei } (r-1)(s-1) \text{ FG}$$

f_{ib}^i = beobachtete Häufigkeit in einem gegebenen Feld.

f_{ie}^i = erwartete Häufigkeit, errechnet nach $f_{ie}^i = \left(\frac{r_i \cdot s_i}{n} \right)$

r, s = Reihen, Spalten

r_i, s_i = Reihensumme, Spaltensumme für gegebenes Feld

Das Chi-Quadrat ist kein Assoziationsmaß, sondern zeigt nur die Wahrscheinlichkeit für die Unabhängigkeit zweier Variablen. Im SPSS wird die von der Zahl der Freiheitsgrade abhängige Wahrscheinlichkeit (Signifikanz) mitberechnet. (Da die Nullhypothese üblicherweise in der Annahme der Unabhängigkeit der Variablen besteht, wird mit größer werdendem Chi-Quadrat die Wahrscheinlichkeit (P) für die Richtigkeit der Nullhypothese immer kleiner. P gibt also das Signifikanzniveau einer Aussage über die Unabhängigkeit zweier Variablen an.)

$$\Phi = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$$

Phi kann Werte von -1 bis +1 annehmen. Es ist ein Assoziationsmaß für Variable mit kategorialen Alternativdaten, kann also nur für 2 x 2 - Tafeln berechnet werden.

Kontingenzkoeffizient CC

$$CC = \sqrt{\frac{\chi^2}{\chi^2 + n}}$$

Auch CC beschreibt die Stärke des Zusammenhangs nominalskalierter Variablen, die Tafelform und ihre Größe sind beliebig. CC kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, jedoch ist der Maximalwert von der Tafelgröße abhängig. Er berechnet sich nach

$$CC_{\max} = \sqrt{\frac{r - 1}{r}},$$

wobei r die Zahl der Reihen einer Kontingenztafel angibt. Bei nichtquadratischen Kontingenztafeln ist die Bezeichnung so zu wählen, daß $r < c$ (r = Reihe, c = Spalte).

Zum Vergleich von mehreren Kontingenzkoeffizienten ist die Bildung von

$$CC_{\text{korr}} = \frac{CC}{CC_{\max}}$$

günstig.

Cramer's V

$$V = \sqrt{\frac{\phi^2}{r - 1}} \quad (\text{Bezeichnung so wählen, da\ss } r < c!)$$

V erweitert Phi insofern, als es für Mehrfeldertafeln anwendbar ist, also kategoriale Daten mit mehr als zwei Klassen. Wie aus der Formel ersichtlich, ist es bei 2 x 2 - Tafeln mit Phi identisch.

Die Auswertung erfolgte in zwei mehrfach wiederholten und jeweils modifizierten Läufen.

1. Lauf = Auswertung der Daten der Patienten mit positiven Befunden im Sputum (353 Patienten).
2. Lauf = Auswertung aller bakteriologischen Befunden im Sputum (1053 Keime).

Benutzt wurde der Informatikrechner IBM 360/67 im Rahmen des vom Fachbereich Kybernetik der TU Berlin geförderten Forschungsprojektschwerpunktes "Untersuchung der Anwendbarkeit von Statistiksystemen in der Medizin" der FU Berlin.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Änderung der Keimverteilung

Der Vergleich der jeweils 18 differente Keime umfassenden Spektren ergab eine hochsignifikante Verschiebung (χ^2 -Quadrat = 105,59 bei 17 FG, $P < 0,0000$). Die Analyse der einzelnen Keimarten zeigt eine besonders ausgeprägte Zunahme bei *Candida* (von 7,9% auf 16,3%), starke Zunahmen bei *Pseudomonas aerug.* (von 7,7% auf 14,3%), *Enterobacter aerogenes* (von 2,7% auf 7,5%) und *Pneumokokken* (von 7,0% auf 12,5%), dagegen eine hohe Abnahme bei *Staph.aureus* (von 20,8% auf 12,5%), *Enterokokken* (von 5,7% auf 1,6%), vergrünenden *Streptokokken* (von 3,4% auf 1,2%), β -hämol. *Streptokokken* (von 2,5% auf 0,4%) und Farbstoffbildnern (von 3,4% auf 0,4%). Die übrigen Gruppen bzw. Arten weisen weniger deutliche Veränderungen auf. (Tabelle 3 und Anhang, Tafel 1)

TAB. 3 : Änderung der Keimverteilung

Übersicht über die einzelnen Keime mit absoluter und relativer Häufigkeit im jeweiligen Zeitraum, der prozentualen Veränderung und der nach dem Chi-Quadrat Test über Vier-Felder-Tafeln (1 FG) ermittelten Signifikanz der festgestellten Veränderung des jeweiligen Keimes.

Symbolik: = : Veränderung unter 3%
 ↑ : signifikante Zunahme
 ↓ : signifikante Abnahme
 (↑) : Zunahme über 3%, n.s.
 * : $P < 0,05$
 ** : $P < 0,01$
 *** : $P < 0,001$
 **** : $P < 0,0001$

TAB. 3

	1. Zeitraum		2. Zeitraum		Veränderung %	χ^2 bei 1 FG	Signifi- kanz (P)	Symbolik Zunahme, Signifikanz
	absolut	%	absolut	%				
E.coli	64	11,5	55	11,1	-0,4	0,012	0,9141	=
Bakt. d. Coligruppe	42	7,5	33	6,7	-0,8	0,192	0,6609	=
Pseudomonas aerug.	43	7,7	71	14,3	+6,6	11,145	0,0008	***
Farbstoffbildner	19	3,4	2	0,4	-0,3	10,655	0,0011	***
Enterobacter aerogenes	15	2,7	37	7,5	+4,8	11,704	0,0006	***
Klebsiella pneum.	3	0,5	6	1,2	+0,7	1	1	=
Proteus	29	5,2	18	3,6	-1,6	1,183	0,2767	=
Haemophilus	12	2,2	11	2,2	-	0,020	0,8879	=
Neisseria meningitidis	2	0,4	1	0,2	-0,2	1	1	=
Staph.aureus	116	20,8	62	12,5	-8,3	12,362	0,0004	***
Enterokokken	32	5,7	8	1,6	-4,1	11,154	0,0008	***
Vergrünende Streptokokken	19	3,4	6	1,2	-2,2	4,577	0,0324	*
α -hämolys. Streptokokken	34	6,1	29	5,8	-0,3	0,002	0,9636	*
β -hämolys. Streptokokken	14	2,5	2	0,4	-2,1	6,461	0,0110	*
Pneumokokken	39	7,0	62	12,5	+5,5	8,523	0,0035	***
Staph.albus	14	2,5	9	1,8	-0,7	0,317	0,5732	=
andere gram-positive	16	2,9	3	0,6	-2,3	6,389	0,0115	*
Candida	44	7,9	81	16,3	+8,4	17,030	0,0000	***
gesamt	557	100,0	496	100,0				

)¹ Voraussetzung zur Berechnung von χ^2 nicht erfüllt

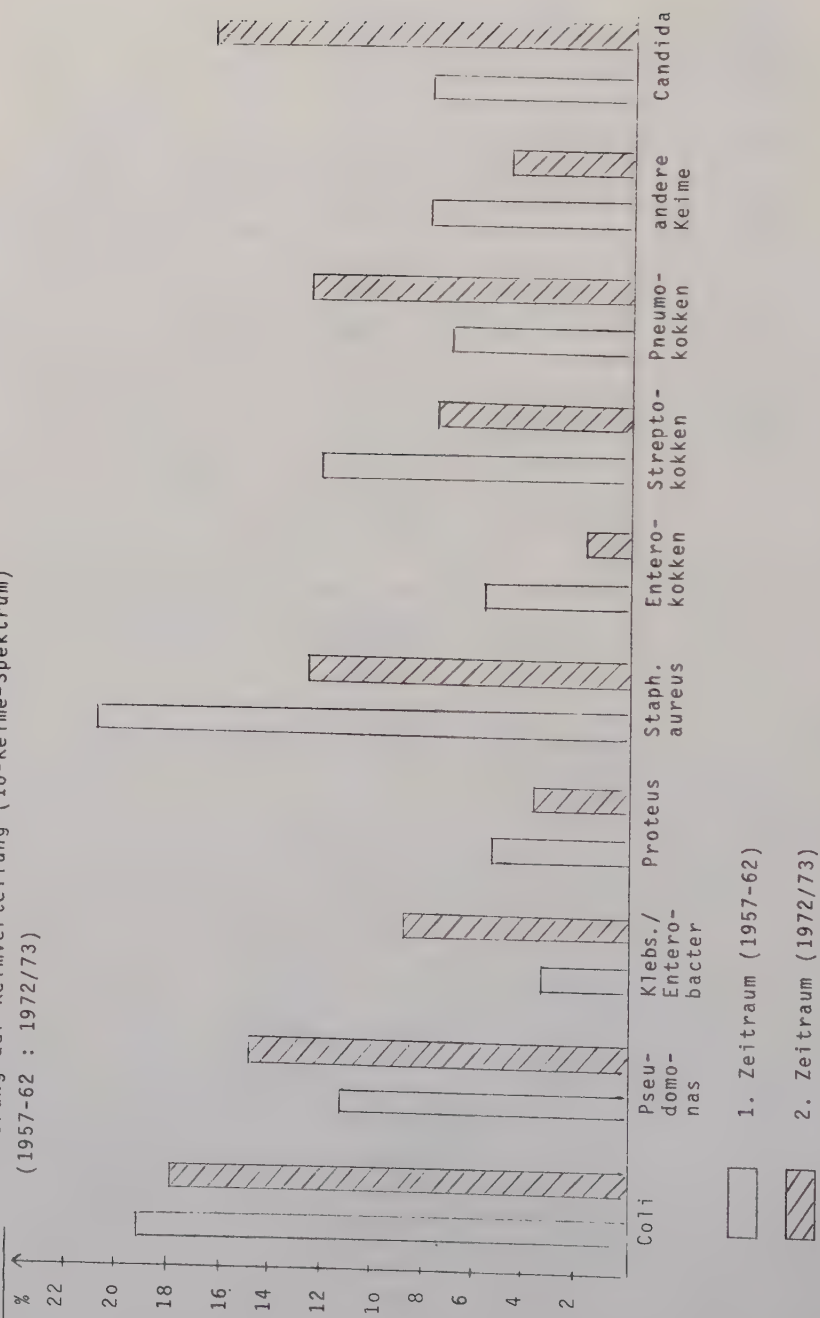
Um einen Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren zu erleichtern und eigene statistische Untersuchungen zu ermöglichen, erfolgte eine Zusammenfassung in folgender Weise: *E. coli* und Bakterien der Coli-Gruppe wurden zur Klasse Coli vereinigt, *Enterobacter aerogenes* und *Klebsiella* zu *Klebsiella/Enterobacter*, die vergrünenden, alpha- und beta-hämolysierenden Streptokokken zu Streptokokken zusammengefaßt. *Haemophilus*, *Neisseria meningitidis*, *Staph. albus* und andere gram-positive Bakterien bilden die Klasse "andere Keime". *Pseudomonas aerug.* und Farbstoffbildner legten wir zu einer Gruppe *Pseudomonas* zusammen, um der veränderten Klassifizierung im bakteriologischen Labor gerecht zu werden. Dieses so auf 10 Keime reduzierte Spektrum ergab im Vergleich der beiden Zeiträume ebenso eine starke Veränderung (χ^2 -Quadrat = 73,61 bei 9 FG, $P < 0,0000$). (Tabelle 4, Abbild 1 und Anhang, Tafel 2)

TAB. 4: Änderung der Keimverteilung
Vereinfachte Übersicht (10 - Keime-Spektrum),
Aufbau entspricht Tabelle 3

TAB. 4

	1. Zeitraum		2. Zeitraum		Veränderung %	X ² bei 1 FG	Signifi- kanz (P)	Symbolik Zunahme, Signifikanz
	absolut	%	absolut	%				
Coli	106	19,0	88	17,7	- 1,3	0,210	0,6464	=
Pseudomonas	62	11,1	73	14,7	+ 3,6	2,707	0,0999	(↑)
Klebsiella/Enterobacter	18	3,2	43	8,7	+ 5,5	13,237	0,0003	↑ ***
Proteus	29	5,2	18	3,6	- 1,6	1,183	0,2767	=
Staph. aureus	116	20,8	62	12,5	- 8,3	12,362	0,0004	↓ ***
Enterokokken	32	5,7	8	1,6	- 4,1	11,154	0,0008	↓ ***
Streptokokken	67	12,0	37	7,5	- 4,5	6,153	0,0131	↓ *
Pneumokokken	39	7,0	62	12,5	+ 5,5	8,523	0,0035	↑ *** 41
andere Keime	44	7,9	24	4,8	- 3,1	4,069	0,0437	↓ *
Candida	44	7,9	81	16,3	+ 8,4	17,030	0,0000	↑ *** *

ABB. 1 : Änderung der Keimverteilung (10-Keime-Spektrum)
(1957-62 : 1972/73)



Der Größe der Veränderung entsprechend geordnet zeigen sich also Zunahmen bei Candida, Klebsiella/Enterobacter, Pneumokokken und Pseudomonas (n.s.), signifikante Abnahmen bei Staph. aureus, Streptokokken, Enterokokken und "anderen Keimen", während Coli und Proteus sich indifferent verhalten. Es fällt auf, daß alle signifikanten Abnahmen grampositive Kokken betreffen, demgegenüber bei den Zunahmen lediglich Pneumokokken, ansonsten aber Candida und gramnegative Stäbchen zu finden sind.

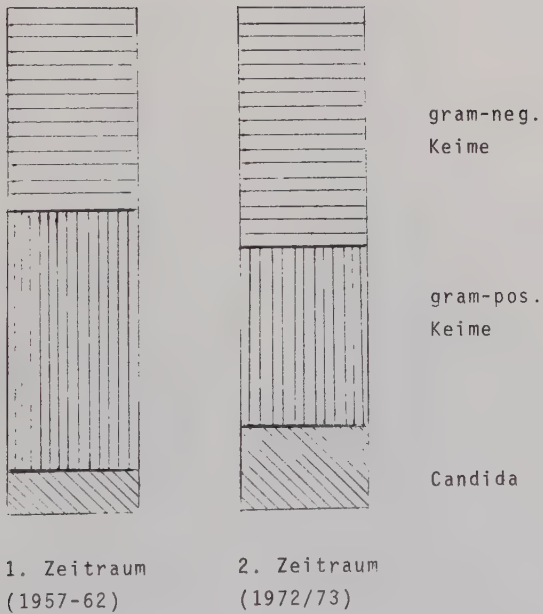
Die nach ihrem Färbeverhalten in große Gruppen eingeteilten Bakterien verteilen sich bei Berücksichtigung von Candida in hochsignifikant unterschiedlicher Weise (Chi-Quadrat = 30,39 bei 2 FG, $P < 0,0000$).
(Tabelle 5, Abbild 2 und Anhang, Tafel 3)

TAB. 5: Änderung der Keimverteilung
Übersicht (3 Keimgruppen)
Aufbau entspricht Tabelle 3

TAB. 5

	1. Zeitraum		2. Zeitraum		Veränderung %	χ^2 bei 1 FG	Signifi- kanz (P)	Symbolik Zunahme, Signifikanz
	absolut	%	absolut	%				
gram-negative Keime	229	41,1	234	47,2	+ 6,1	3,916	0,0478	↑ *
gram-positive Keime	284	51,0	181	36,5	-14,5	22,356	0,0000	↓ ***
Candida	44	7,9	81	16,3	+ 8,4	17,030	0,0000	↑ ***

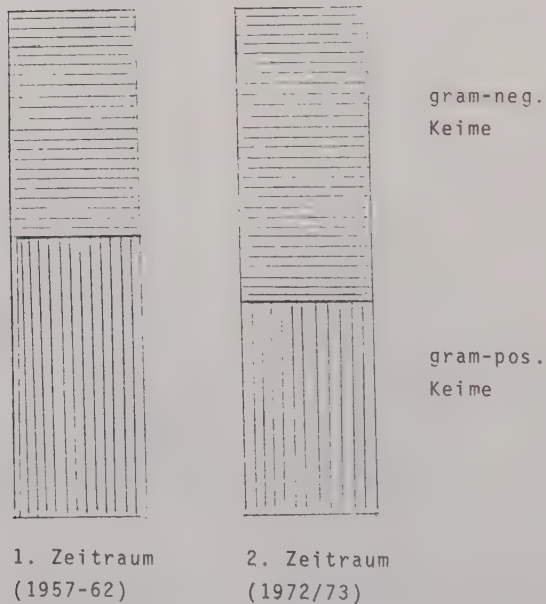
ABB. 2 : Änderung der Keimverteilung (3 Keimgruppen)
(1957-62 : 1972/73)



Ohne Berücksichtigung von Candida finden wir die Abnahme der gram-positiven Keime um 11,8% und die entsprechende Zunahme der gram-negativen Bakterien (von 44,6% auf 56,4%) mit großer Sicherheit bestätigt (Chi-Quadrat = 12,16 bei 1 FG, $P < 0,001$).

(Abbild 3 und Anhang, Tafel 4)

ABB. 3 : Änderung der Keimverteilung
(ohne Berücksichtigung von Candida)
(1957-62 : 1972/73)



3.2.2 Patienten

3.2.2.1 Vergleich der Zeiträume

Zur Klärung der Frage, inwieweit die beobachtete Verschiebung des Keimspektrums Folge einer Änderung der Patientenzusammensetzung ist, wurden Vergleiche einzelner Merkmale der Patientenkollektive (Zeitraum 1 = 181 Pat., Zeitraum 2 = 172 Pat.) vorgenommen.

Geschlecht

Hinsichtlich des Geschlechtes bestand kein Unterschied, es fanden sich jeweils ca. 40% weibliche und 60% männliche Patienten ($P > 0,1$). (Tabelle 6)

Diagnosen

Es bestand eine signifikante Veränderung in der Verteilung der zur Aufnahme auf die Intensivstation führenden Leiden ($P < 0,000$). Diese war in erster Linie auf die Zunahme von Herz-Kreislaufversagen von 12,7% auf 56,4%, die Abnahme der Vergiftungen von 48,6% auf 23,3% und der neurologischen Leiden von 11,0% auf 4,7% zurückzuführen. (Tabelle 6)

Es sei hier noch einmal daran erinnert, daß wir nur Patienten mit einer Liegedauer von mindestens 7 Tagen in die Untersuchung einschlossen, so daß diese Verteilung und die Veränderung nicht repräsentativ sind für das gesamte Patientengut des Reanimationszentrums.

Alter

Die Altersstruktur war ebenfalls signifikant verschieden ($P < 0,0000$). Im ersten Zeitraum war die Verteilung zweigipfelig, mit Spitzen bei einem Alter von 21 - 30 und 51 - 60 Jahren, während im zweiten Zeitraum eine stetige Zunahme bis zu einem Gipfel in der Altersklasse 61 - 70 Jahre zu finden war. (Tabelle 6)

Diese Unterschiede waren einmal durch die Verschiebung in der Häufigkeit der einzelnen Grundleiden bedingt,

die eine starke Altersabhängigkeit zeigen. Es zeigte sich darüber hinaus auch innerhalb der Gruppe der Vergiftungen eine Verlagerung zu höheren Altersstufen. (Siehe dazu Tabelle 22 in Abschnitt 4.3)

Aufnahmemodus

Im zweiten Zeitraum fanden sich signifikant mehr Krankenhausneuaufnahmen als Verlegungen von anderen Abteilungen ($P < 0,001$). (Tabelle 6)

Auch diese Veränderung ist durch das veränderte Spektrum der Grundleiden bestimmt, denn die im zweiten Zeitraum häufigeren Fälle von Herz- Kreislaufversagen sind zu über 80% Neuaufnahmen, bei allen übrigen Leiden sind es um 50%, während die im zweiten Zeitraum selteneren neurologischen oder chirurgischen Leiden zu 85% zur Verlegung führten.

Antibiotikaaanamnese

Ein statistischer Vergleich der Zahl der Patienten, die vor ihrer Aufnahme Antibiotika eingenommen hatten, ergab infolgedessen für den zweiten Zeitraum einen niedrigeren Wert. (Tabelle 6)

Liegedauer

Die Liegedauer der Patienten war im zweiten Zeitraum erheblich kürzer, sie betrug im Mittel 20 Tage gegenüber 32 Tagen im ersten Zeitraum. (Tabelle 6)

Mortalität

Die Mortalität lag im zweiten Zeitraum mit 27,3% höher als im ersten Zeitraum (18,8%), jedoch war diese Veränderung nicht signifikant ($P > 0,05$). Die Mortalität stieg in beiden Zeiträumen mit dem Alter an, sie lag am niedrigsten bei Vergiftungen, am höchsten bei Herz- Kreislaufversagen. (Tabelle 6, vergleiche auch Tabelle 22)

TAB. 6: Übersicht über die untersuchten Patientenkollektive

TAB. 6

	1. Zeitraum (n = 181)		2. Zeitraum (n = 172)		Signifikanz (über χ^2)	Weitere Ergebnisse, Bemerkungen
	absolut	%	absolut	%		
Geschlecht						
männlich	104	57,5	113	65,7	0,1106	
weiblich	77	42,5	59	34,3		
Alter					0,0000	Mittelwerte bzw. Mediane
0 - 30 Jahre	63	34,8	17	9,9		1. Zeitraum:
30 - 50 "	32	17,7	27	15,7		44 bzw. 48 Jahre
50 - 70 "	66	36,5	84	48,8		2. Zeitraum:
über 70 "	20	11,0	44	25,6		58 bzw. 63 Jahre
Diagnosen					0,0000	Siehe dazu auch TAB. 22 in Abschnitt 4.3
Vergiftungen	93	51,4	41	23,8		
Herz-Kreislaufversagen	23	12,7	97	56,4		
Neurolog. Leiden	20	11,0	8	4,7		
Chron. Lungenleiden	11	6,1	11	6,4		
Trauma/Chir. Fall	10	5,5	7	4,1		
Sonstige	24	13,3	19	4,7		
Aufnahmemodus					0,0004	
Neuaufnahmen	108	59,7	133	77,3		
Verlegung	73	40,3	39	22,7		
Antibiotikaaanamnese					0,0215	Bei 278 Patienten war keine Antibiotikaaanamnese dokumentiert
A. eingenommen	17		10			
kein A. eingenommen	17		31			
Liegedauer					0,0000	Mittelwerte bzw. Mediane
7 - 12 Tage	37	20,4	81	47,1		1. Zeitraum:
13 - 30 Tage	82	45,4	62	36,0		32 bzw. 23 Tage
über 30 Tage	62	34,2	29	16,9		2. Zeitraum:
Mortalität					0,0745	20 bzw. 13 Tage
Verlegung/Entlassung	147	81,2	125	72,7		Siehe dazu auch TAB. 22
Exitus	34	18,8	47	27,3		in Abschnitt 4.3

3.2.2.2 Zusammenhang Patientengut - Keimverteilung

Im folgenden wird der Einfluß der einzelnen Merkmale auf das Keimspektrum untersucht.

Geschlecht

Weder die Verteilung der im 10-Keime-Spektrum zusammengefaßten Keime, noch die Grobeinteilung in drei Keimgruppen zeigte geschlechtsspezifische Unterschiede.

($P > 0,2$ bzw. $P > 0,4$). (Tabelle 7 bzw. 8)

Alter

Im Vergleich der Altersgruppen (Patienten unter 50 Jahre : Patienten über 50 Jahre) ließ sich ein schwach signifikanter Unterschied ermitteln ($P < 0,05$). Dieser ist in erster Linie auf das bei alten Patienten häufigere Auftreten von Candida (14,5% gegenüber 8,1%) und das geringere von Streptokokken in dieser Patientengruppe (8,4% gegenüber 12,0% zurückzuführen. (Tabelle 7)

Der Vergleich in den drei Keimgruppen ergibt zwar eine höhere Signifikanz ($P < 0,01$), jedoch ist auch hier mit höherem Alter lediglich eine Zunahme von Candida gegenüber einer Abnahme der gram-positiven Keime zu verzeichnen, während gram-negative Keime gleichbleibend häufig zu finden sind. (Tabelle 8)

Diagnosen

Auch die zur Aufnahme auf die Intensivstation führende Grundkrankheit hatte eine signifikante Beziehung zur Keimbesiedlung ($P < 0,001$). Die Vergiftungsfälle waren durch Überwiegen der gram-positiven Keime gekennzeichnet (52,3%), die neurologischen und chirurgischen Fälle durch Überwiegen gram-negativer Keime, Candida fand sich am häufigsten bei Patienten mit chronischen Lungenleiden oder Herzversagen. In beiden Gruppen waren dafür lediglich die gram-positiven Keime reduziert, die gram-negativen unvermindert. Bei den übrigen Erkrankungen war die Verteilung unauffällig. (Tabelle 8)

Die Differenzierung in das 10-Keime Spektrum ergab für keine der Keimarten eine wesentliche Abweichung von diesem Ergebnis. (Tabelle 7)

Aufnahmemodus

Ein bemerkenswertes Ergebnis liefert der Vergleich der Keimspektren von neu aufgenommenen und verlegten Patienten. Bei der ermittelten Verschiebung des Keimspektrums ($P < 0,01$) handelt es sich bei verlegten Patienten vor allem um höhere Zahlen von Pseudomonaden und Staphylokokken bei insgesamt leicht vermehrten gram-negativen Keimen und Enterokokken, wogegen vor allem Pneumokokken, aber auch Candida und andere gram-positive Keime vermindert gefunden wurden. (Tabelle 7 und 8)

Antibiotikaanamnese

Der Einfluß von anamnestisch dokumentierter Antibiotikaeinnahme ist statistisch nachweisbar. Bei Nichtberücksichtigung der Fälle, in denen keine Angaben zur Antibiotikaanamnese gemacht worden sind, findet sich nach Antibiotikaeinnahme ein stärkerer Anteil gram-negativer Keime, eine im gleichen Maße erniedrigte Zahl gram-positiver Keime bei gleicher Häufigkeit von Candida. (Tabelle 7 und 8)

Liegedauer

Die Liegedauer der Patienten war nicht von Einfluß auf das Keimspektrum. Weder die 10-Klassen Aufteilung ($P > 0,7$), noch die Aufteilung in Keimgruppen ($P > 0,5$) zeigten in der Verteilung auf die Patientengruppen unterschiedlicher Liegedauer Differenzen. (Tabelle 7 und 8)

Mortalität

Zwischen dem Ausgang des klinischen Verlaufes und der Zusammensetzung der Sputumflora bestand ein Zusammenhang ($P < 0,001$). Bei ad exitum gekommenen Patienten waren vorher Pseudomonaden sehr viel häufiger und auch andere gram-negative Keime deutlich erhöht nachweisbar. Leicht

vermehrt waren Staphylokokken und Enterokokken, dagegen andere gram-positive Keime und Candida stark vermindert (Tabelle 7). In der Zusammenfassung ergaben sich 53,6% gram-negative Keime bei gestorbenen Patienten gegenüber 40,6% bei verlegten oder entlassenen. (Tabelle 8)

TAB. 7 : Übersicht des Zusammenhanges
Patienten - Keimverteilung
(10-Keime-Spektrum)

Erläuterung:

Angegeben sind die relativen Häufigkeiten, bezogen auf $n = 100\%$. Zum Vergleich ist in der 1. Zeile der Tabelle die Gesamtkeimverteilung angeführt. Die Berechnung der Signifikanz erfolgte durch den χ^2 -Test. Die aus der Tabelle ersichtliche Tafelgröße (Anzahl der Spalten (c) x Anzahl der Reihen (r)) war in der Regel Grundlage aller Berechnungen. Sofern χ^2 , V oder CC über andere Tafelgrößen berechnet wurden, ist $c \times r$ (Tafelgröße) angegeben.

TAB. 8 : Übersicht des Zusammenhanges
Patienten - Keimverteilung
(Drei Keimgruppen)

Aufbau entspricht Tabelle 7

TAB. 7

Kriterien	Coli	Pseudomonas	Klebsiella / Enterobacter	Proteus	Staph. aureus	Enterokokken	Streptokokken	Pneumokokken	andere Keime	Can-dida	Signifikanz nach χ^2 Test Cramer's V CC (Tafelgröße)
Gesamtzahl: n = 1053 Keime = 100 %	18,4 %	12,8 %	5,8 %	4,5 %	16,9 %	3,8 %	9,9 %	9,6 %	6,5 %	11,9 %	
Geschlecht											
männlich (n=644)	19,9	12,1	5,4	3,9	16,1	3,4	9,3	11,0	5,9	12,9	0,2315
weiblich (n=409)	16,1	13,9	6,4	5,4	18,1	4,4	10,8	7,3	7,3	10,3	V = 0,1054 CC = 0,1048
Alter											0,0450
bis 50 Jahre (n=433)	16,9	13,9	5,5	4,6	18,0	4,2	12,0	9,0	7,9	8,1	V = 0,1280
über 50 Jahre (n=620)	19,5	12,1	6,0	4,4	16,1	3,5	8,4	10,0	5,5	14,5	CC = 0,1270
Diagnosen (Grundleiden)											0,0005
Vergiftungen (n=428)	16,6	12,6	3,3	4,2	18,9	4,4	12,9	9,3	8,9	8,9	V = 0,1252
Herz-Kreislauf- versagen (n=310)	19,4	11,3	7,7	2,9	14,2	2,9	8,1	11,9	4,2	17,4	CC = 0,2696
Neurolog. Leiden (n=80)	17,5	18,8	11,3	3,8	22,5	1,3	7,5	3,8	5,0	8,8	
Chron. Lungen- leiden (n=76)	25,0	11,8	5,3	3,9	14,5	3,9	5,3	10,5	3,9	15,8	
Traumata/Chir. Fälle (n=74)	16,2	17,6	9,5	10,8	16,2	8,1	4,1	4,1	4,1	9,5	
Sonstige Leiden (n=85)	21,2	10,6	3,5	7,1	14,1	2,4	12,9	11,8	8,2	8,2	

TAB. 7 (Fortsetzung)

Kriterien	Coli	Pseudo- domonas	Klebsiella /Enterobacter	Proteus	Staph. aureus	Enterokokken	Streptokokken	Pneumokokken	andere reine Keime	Can- didida	Signifikanz nach χ^2 -Test Cramer's V CC (Tafelgröße)
Aufnahmemodus											0,0073
Neuaufnahmen											
Verlegung (n=641)	18,3	11,5	5,6	3,9	15,0	3,4	10,1	12,3	7,2	12,6	V = 0,1463
Verlegung (n=412)	18,7	14,8	6,1	5,3	19,9	4,4	9,5	5,3	5,3	10,7	CC = 0,1447
Antibiotikaanamnese											0,2111
kein Antibiotika (n=159)	17,0	13,8	5,7	3,8	16,4	2,5	11,3	9,4	6,9	13,2	
Antib. eingenommen (n=126)	22,2	15,9	8,7	4,8	14,3	7,9	6,3	4,8	4,0	11,1	
Liegedauer											0,5262
6 - 12 Tage											
(n=270)	17,8	12,6	7,0	3,7	14,4	2,6	9,3	13,3	5,9	13,3	V = 0,0869(10x7)
13 - 30 Tage											
(n=394)	19,8	11,7	3,8	3,8	18,5	4,1	10,2	9,6	6,1	12,4	CC = 0,2081(10x7)
über 30 Tage											
(n=389)	17,5	14,1	6,9	5,7	17,0	4,4	10,0	6,9	7,2	10,3	
Mortalität											0,0005
Verlegung, Ent- lassung											
(n=779)	17,7	11,2	5,1	3,7	16,4	3,7	11,2	10,9	7,4	12,6	V = 0,1683
Exitus											
(n=274)	20,4	17,5	7,7	6,6	18,2	4,0	6,2	5,8	3,6	9,9	CC = 0,1660

TAB. 8

		gram- neg. Keime	gram- pos. Keime	Can- dida	Signifikanz nach χ^2 Test Cramer's γ CC (Tafelgröße)
Gesamtzahl	(n=1053)	44,0%	44,2%	11,9%	
Geschlecht					0,4403
männlich	(n=644)	43,5	43,6	12,9	V = 0,0386
weiblich	(n=409)	44,7	45,0	10,3	CC = 0,0388
Alter					0,0016
bis 50 Jahre	(n=433)	43,0	49,0	8,1	V = 0,1107
über 50 Jahre	(n=620)	44,7	40,8	14,5	CC = 0,1100
Diagnosen (Grundleiden)					0,0002
Vergiftungen	(n=428)	38,8	52,3	8,9	
Herz-Kreislaufversagen	(n=310)	44,5	38,1	17,4	V = 0,1751
Neurolog. Leiden	(n= 80)	53,8	37,5	8,8	CC = 0,1751
Chron. Lungenleiden	(n= 76)	47,4	36,8	15,8	
Traumata/ Chir. Fälle	(n= 74)	55,4	35,1	9,5	
Sonstige Leiden	(n= 85)	45,9	45,9	8,2	
Aufnahmemodus					0,4364
Neuaufnahme	(n=641)	42,6	44,8	12,6	V = 0,0397
Verlegung	(n=412)	46,1	43,2	10,7	CC = 0,0397
Antibiotikaanamnese					0,0855
Keine Antibiotika	(n=159)	42,1	44,7	13,2	
Antibiotika eingenommen	(n=126)	54,8	34,1	11,1	
Liegedauer					0,3833
6 - 12 Tage	(n=270)	44,1	42,6	13,3	V = 0,0728 (3x7)
13 - 30 Tage	(n=394)	41,4	46,2	12,4	CC = 0,1024 (3x7)
über 30 Tage	(n=389)	46,5	43,2	10,3	
Mortalität					0,0009
Verlegung, Entlassung					
	(n=779)	40,6	46,9	12,6	V = 0,1157
Exitus	(n=274)	53,6	36,5	9,9	CC = 0,1149

3.2.3 Intensivtherapeutische Maßnahmen

3.2.3.1 Vergleich der Zeiträume

Hinsichtlich der am jeweiligen Patientenkollektiv vorgenommenen Intensivmaßnahmen bestehen zwischen beiden Zeiträumen erhebliche Unterschiede. (Tabelle 9)

Intubation ($P < 0,0000$)

Im zweiten Zeitraum wurden 64% der Patienten intubiert gegenüber 40% im ersten Zeitraum, dabei war besonders der Anteil der 7 Tage und länger intubierten erhöht (17% gegenüber 1%). Die mittlere Dauer erhöhte sich von 2,4 auf 4,4 Tage.

Tracheotomie ($P > 0,99$)

Tracheotomien wurden in beiden Zeiträumen gleich häufig (ca. 25% der Patienten) vorgenommen und dauerten gleich lang, im Mittel 19 Tage (signifikant!).

Beatmung ($P < 0,0000$)

Der Anteil der künstlich beatmeten Patienten stieg von 26% auf 57% im zweiten Zeitraum an, vor allem der länger beatmeten, so daß die mittlere Beatmungsdauer von 3,9 auf 8,3 Tage stieg.

Sauerstofftherapie ($P < 0,0000$)

Auch hier war eine Zunahme zu verzeichnen, Sauerstoffzelt oder -nasensonde wurden im zweiten Zeitraum bei 73% der Patienten (Vergleich erster Zeitraum: 44%) eingesetzt. Die Anwendungsdauer stieg von durchschnittlich 6,6 auf 10,2 Tage.

Inhalation ($P < 0,1, n.s.$)

Hier war lediglich ein Rückgang von 65% auf 55% zu verzeichnen, die mittlere Anwendungsdauer reduzierte sich von 18 auf 15 Tage.

Reanimation ($P < 0,0000$)

22,7% der Patienten im zweiten Zeitraum wurden reanimiert, im ersten Zeitraum dagegen war keine Reanimation dokumentiert.

Magenspülung ($P < 0,05$)

Im zweiten Zeitraum wurde bei 22% der Patienten der Magen gespült, im ersten Zeitraum waren es 32%.

TAB. 9: Übersicht über angewendete Intensivmaßnahmen,
Vergleich der Zeiträume

TAB. 9

	1. Zeitraum (n=181)		2. Zeitraum (n=172)		Signifi- kanz (über 2)	Mittelwerte (Tage)	
	abso- lut	%	abso- lut	%		1. /	2. Zeitraum
Intubation					0,0000	2,4	4,4
gesamt	72	39,8	110	64,0			
bis 2 Tage	42	23,2	54	31,4			
3 - 6 Tage	28	15,5	26	15,1			
7 Tage und länger	2	1,1	30	17,4			
Tracheotomie					0,9987	19,5	19,3
gesamt	46	25,4	44	25,6			
bis 20 Tage	27	14,9	26	15,1			
über 20 Tage	19	10,5	18	10,5			
Beatmung					0,0000	3,9	8,3
gesamt	47	26,0	98	57,0			
bis 2 Tage	31	17,1	36	20,9			
3 - 10 Tage	12	6,6	33	19,2			
11 Tage und länger	4	2,2	29	16,9			
Sauerstofftherapie					0,0000	6,6	10,2
gesamt	78	43,0	125	72,7			
bis 6 Tage	53	29,3	55	32,0			
7 Tage und länger	25	13,7	70	40,7			
Inhalation					0,0833	18,1	15,1
gesamt	118	65,2	95	55,2			
bis 20 Tage	82	45,3	73	42,4			
über 20 Tage	36	19,9	22	12,8			
Reanimation					0,0000		
mit	0	0	39	22,7			
ohne	181	100,0	133	77,3			
Magenspülung					0,0476		
mit	58	32,0	38	22,1			
ohne	123	68,0	134	77,9			

3.2.3.2 Zusammenhang Intensivtherapie - Keimverteilung

Die im Vergleich der Zeiträume angeführten Intensivmaßnahmen sollen nun in ihren Auswirkungen auf das Keimspektrum untersucht werden.

Intubation

Hier ist die Signifikanz ($P < 0,05$) lediglich deshalb relativ niedrig, weil in der 2×10 -Felder-Tafel stärkere Veränderungen nur bei zwei Keimen zu beobachten waren: bei *Pseudomonas* eine fast 8%ige Zunahme, bei *Pneumokokken* eine Abnahme von fast 6%. Die Zunahme von *Pseudomonas* ist der Intubationsdauer proportional. (Tabelle 10) Die Verschiebungen der Keimgruppen waren nicht signifikant ($P > 0,4$), da innerhalb der einzelnen Gruppen unterschiedliche Tendenzen auftraten. (Tabelle 11)

Tracheotomie

Hier sind die Ergebnisse ähnlich denen bei Intubation, durch Tracheotomie werden die relativen Häufigkeiten von *Pseudomonas* (Zunahme um fast 10%), *Pneumokokken* (Abnahme um 7,6%) und *Candida* (Abnahme um mehr als 5%) erheblich verändert, bei allen anderen Keimen liegen die Abweichungen unter 2% ($P < 0,0000$). (Tabelle 10) Die Zusammenfassung in drei Keimgruppen zeigte einen mit der Tracheotomiedauer von 36,1% auf 53,9% wachsenden Anteil gram-negativer Keime, gram-positive Keime und *Candida* nehmen ab ($P < 0,0000$). (Tabelle 11)

Beatmung

Wiederum sind ähnliche Ergebnisse festzustellen, bei den gram-negativen Keimen finden sich noch ausgeprägtere Veränderungen: *Pseudomonas* nimmt um 12,4%, *Klebsiella*/ *Enterobacter* um 3,4% zu ($P < 0,0000$). (Tabelle 10) Für die Keimgruppen ergibt sich eine mit der Beatmungsdauer korrelierende Zunahme gram-negativer bzw. Abnahme gram-positiver Keime bei konstantem Anteil von *Candida* ($P < 0,001$). (Tabelle 11)

Sauerstofftherapie

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($P > 0,3$ bzw. $P > 0,2$). (Tabellen 10 und 11)

Inhalation

Hier waren ebenfalls keine signifikanten Auswirkungen auf das Keimspektrum festzustellen ($P > 0,3$ bzw. $P > 0,2$). (Tabellen 10 und 11)

Reanimation

Auch nach Reanimation kam es nicht zu signifikanten Veränderungen ($P > 0,4$ bzw. $P > 0,1$). (Tabellen 10 und 11)

Magenspülung

Nach Magenspülung ist das Spektrum zwar signifikant verschoben ($P < 0,05$ bzw. $P < 0,01$), jedoch zeigt sich nahezu die gleiche Keimverteilung wie bei Vergiftungsfällen insgesamt. (Tabellen 10 und 11 sowie 7 und 8)

TAB. 10: Übersicht des Zusammenhanges
 Intensivtherapie - Keimverteilung
 (10-Keime-Spektrum), Aufbau entspricht Tab. 7

TAB. 11: Übersicht des Zusammenhanges
 Intensivtherapie - Keimverteilung
 (3 Keimgruppen), Aufbau entspricht Tab. 7

TAB. 10

	Coli	Pseudomonas	Klebsiella / Enterobacter	Proteus	Staph. aureus	Enterokokken	Streptokokken	Pneumokokken	andere Keime	Can- dida	Signifikanz über χ^2 Test Cramer's V CC (Tafelgröße)
Gesamtzahl: n = 1053 Keime	18,4%	12,8%	5,8%	4,5%	16,9%	3,8%	9,9%	9,6%	6,5%	11,9%	
Intubation											
ohne bis 2 Tage	(n=439) 19,8	8,0	5,9	4,6	16,2	4,3	9,8	10,9	7,7	12,8	0,0141 (10x2) V = 0,1402(10x2) CC = 0,1388(10x2)
3 Tage und länger	(n=302) 17,9	14,2	5,3	4,3	17,9	4,0	8,6	11,9	5,0	10,9	
Tracheotomie											
ohne bis 20 Tage	(n=649) 18,0	9,1	5,1	3,9	17,4	3,2	10,6	12,5	6,3	13,9	0,0000 V = 0,1614 CC = 0,2225
über 20 T.	(n=187) 21,4	18,7	4,3	4,8	17,1	6,4	7,0	3,7	7,0	9,6	
3 Tage und länger	(n=217) 17,1	18,9	9,2	6,0	15,2	3,2	10,1	6,0	6,5	7,8	
Beatmung											
ohne bis 2 Tage	(n=537) 18,2	8,6	4,5	4,8	16,9	4,5	10,2	11,0	8,2	13,0	0,0000 V = 0,1903(10x2) CC = 0,1869(10x2)
3 Tage und länger	(n=225) 18,7	12,4	6,2	2,7	17,8	4,0	10,2	11,6	5,3	11,1	
Sauerstofftherapie											
ohne bis 6 Tage	(n=401) 20,2	10,0	5,2	2,7	17,7	4,5	12,2	9,2	7,2	11,0	0,3834 V = 0,0849 CC = 0,1455
7 Tage und länger	(n=301) 16,6	14,0	5,3	5,3	18,6	2,7	9,3	10,3	6,0	12,0	
Inhalation											
ohne bis 20 Tage	(n=351) 17,9	15,1	6,8	5,7	14,5	4,0	7,7	9,4	6,0	17,8	0,3433 (10x4) V = 0,0964(10x4) CC = 0,1647(10x4)
über 20 T.	(n=333) 20,7	10,8	7,2	3,9	16,2	3,3	10,8	8,7	6,3	12,0	
3 Tage und länger	(n=435) 17,2	13,1	4,4	4,1	18,2	4,4	8,3	12,2	6,0	12,2	
über 20 T.	(n=285) 17,5	14,7	6,3	5,6	15,8	3,5	11,2	6,7	7,4	11,2	

TAB. 10 (Fortsetzung)

	Coli	Pseudo- domo- nas	Kleb- siella /En- tero- bacter	Pro- teus	Staph. aureus	Ente- ro- kokken	Strep- to- kokken	Pneu- mo- kokken	ande- re Keime	Can- dida	Signifikanz über X ² Test Cramer's V CC (Tafelgröße)
Reanimation											
ohne	(n=927) 18,7	12,2	5,6	4,2	17,2	4,1	9,8	9,8	6,8	11,7	0,4861
mit	(n=126) 16,7	17,5	7,1	6,3	15,1	1,6	10,3	7,9	4,0	13,5	V = 0,0898 CC = 0,0894
Magenspülung											
ohne	(n=746) 20,1	12,7	6,4	4,2	16,4	4,0	8,4	9,1	5,8	12,9	0,0476
mit	(n=307) 14,3	13,0	4,2	5,2	18,2	3,3	13,4	10,7	8,1	9,4	V = 0,1273 CC = 0,1263

TAB. 11

		gram- neg. Keime	gram- pos. Keime	Can- dida	Signifikanz über χ^2 Test Cramer's V CC (Tafelgröße)
Gesamtzahl	(n=1053)	44,0%	44,2%	11,9%	
Intubation					0,4795 (3x2)
a) ohne	(n=439)	42,4	44,9	12,8	V = 0,0373 (3x2)
b) bis 2 Tage	(n=302)	43,4	45,7	10,9	CC = 0,0373 (3x2)
c) 3 Tage und länger	(n=312)	46,8	41,7	11,5	
Tracheotomie					0,0003
ohne	(n=649)	36,1	50,0	13,9	V = 0,1122
bis 20 Tage	(n=187)	50,3	40,1	9,6	CC = 0,1567
über 20 Tage	(n=217)	53,9	38,2	7,8	
Beatmung					0,0009
ohne	(n=537)	39,1	47,9	13,0	V = 0,1038
bis 2 Tage	(n=225)	41,8	47,1	11,1	CC = 0,1452
3 - 10 Tage	(n=137)	51,8	40,1	8,0	
11 Tage und länger	(n=154)	57,1	30,5	12,3	
Sauerstofftherapie					0,2046
ohne	(n=401)	40,6	48,4	11,1	V = 0,0676 (3x6)
bis 6 Tage	(n=301)	44,2	43,9	12,0	CC = 0,0951 (3x6)
7 Tage und länger	(n=351)	47,6	39,6	12,8	
Inhalation					0,2822
ohne	(n=333)	46,5	41,4	12,0	V = 0,0594 (3x6)
bis 20 Tage	(n=435)	40,0	47,8	12,2	CC = 0,0836 (3x6)
über 20 Tage	(n=285)	47,0	41,8	11,2	
Reanimation					0,1828
ohne	(n=927)	43,1	45,2	11,7	V = 0,0568
mit	(n=126)	50,0	36,5	13,5	CC = 0,0567
Magenspülung					0,0034
ohne	(n=746)	46,2	40,9	12,9	V = 0,1040
mit	(n=307)	38,4	52,1	9,4	CC = 0,1034

Hinweis:

Es wurde durch die Methode bisher nur erfaßt, welches besondere Keimspektrum bei Patienten bestand, die bestimmten Intensivmaßnahmen ausgesetzt waren, nicht aber das zeitliche Verhältnis von Intensivtherapie und Auftreten des jeweiligen Keimes. Infolgedessen konnten die Einflüsse intensivtherapeutischer Maßnahmen nicht in ihrer vollen Ausprägung wirksam werden. Die von uns durchgeführte zusätzliche Auswertung mit Berücksichtigung dieser Zeitrelation soll wegen ihres großen Umfanges nicht näher dargestellt werden. Es findet sich jedoch ein herausragendes Ergebnis: In Patientengruppen, die 3 Tage und länger intubiert, bis zu 20 Tagen tracheotomiert oder über 7 Tage beatmet waren, findet sich im Spektrum der Sputumkeime zwischen dem 6. und 12. Tag nach Aufnahme ein Anteil von über 30% Pseudomonaden gegenüber einem über die ganze Aufenthaltsdauer konstanten Anteil von ca. 8% bei den diesen Maßnahmen nicht ausgesetzten Patienten.

3.2.4 Antibiotikatherapie

3.2.4.1 Vergleich der Zeiträume

Antibiotikatherapie insgesamt

Die Gesamtdauer der Antibiotikatherapie, d.h. die Zeit, in der ein Patient Antibiotika erhielt, unabhängig vom Wechsel des Medikamentes oder eventueller Unterbrechungen, betrug in beiden Zeiträumen etwa 12 Tage. Signifikant war jedoch der Anstieg des Anteils der Patienten, die ein Antibiotikum erhielten, nämlich von 80% auf 90% im zweiten Zeitraum ($P < 0,05$). (Tabelle 12)

Beginn der Therapie

Der Beginn der Therapie erfolgte in beiden Zeiträumen überwiegend am Tag der Aufnahme oder am darauffolgenden Tag, im ersten Zeitraum bei 55,8%, im zweiten Zeitraum bei 70,9% aller Patienten ($P > 0,2$). (Tabelle 12)

Dauer der Gabe des 1. Antibiotikums

Das erste Antibiotikum wurde im zweiten Zeitraum durchschnittlich 10 Tage lang gegeben, gegenüber einem Mittel von 7 Tagen im ersten Zeitraum ($P < 0,0000$).

Im ersten Zeitraum erhielten 70,1% der antibiotikabehandelten Patienten als 1. Antibiotikum ein Kombinationspräparat von Penicillin und Streptomycin, im zweiten Zeitraum 72,7% Gentamycin. (Tabelle 12)

2. Antibiotikum

Ein zweites Antibiotikum erhielten im ersten Zeitraum 35%, im zweiten Zeitraum 45% der Patienten ($P < 0,1, n.s.$) Sein Einsatz lag im ersten Zeitraum überwiegend zwischen dem 6. und 20. Tag, im zweiten Zeitraum früher ($P < 0,0001$). (Tabelle 12)

Die Dauer der Verabreichung lag in beiden Zeiträumen bei etwa 7 Tagen. Die Substanzen waren im ersten Zeitraum überwiegend Tetracycline und Cloramphenicol, im zweiten Zeitraum Carbenicillin, Gentamycin und Ampicillin. (Material nicht weiter dargestellt)

3. und 4. Antibiotikum

Ein drittes Antibiotikum erhielten in beiden Zeiträumen etwa 20% der Patienten, bevorzugte Antibiotika sind nicht festzustellen.

Ein viertes Antibiotikum erhielten jeweils 10 % der Patienten, im ersten Zeitraum jedoch überwiegend vor dem 20. Tag, im zweiten Zeitraum nach dem 30. Tag des Aufenthaltes. (Tabelle 12)

Kombinierte Therapie

Abgesehen vom ersten Zeitraum, wo durch das Präparat die kombinierte Therapie vorgegeben war, wurde im zweiten Zeitraum in 84 % der Fälle, in denen zwei oder mehr Antibiotika gegeben wurden, eine zumindest teilweise kombinierte Therapie angewendet. (Mat. nicht weiter dargestellt)

Eine Übersicht gibt Tabelle 12.

TAB. 12: Antibiotikatherapie, Vergleich der Zeiträume

TAB. 12

	1. Zeitraum (n=181)		2. Zeitraum (n=172)		Signifi- kanz (über χ^2 Test)	Mittelwerte (Tage)	
	abso- lut	%	abso- lut	%		1. /	2. Zeitraum
Antibiotikatherapie insgesamt					0,0068	11,5	12,2
ohne	37	20,4	18	10,5			
bis 10 Tage	83	45,9	82	47,7	0,0148		
über 10 Tage	61	33,7	72	41,9	bei 2x2 Tafel		
Beginn der Therapie					0,2098	3,7	2,2
Tag der Aufnahme	78	43,1	92	53,5			
2. Tag	23	12,7	30	17,4			
später	43	23,8	32	18,6			
Dauer der Gabe des 1. Antibiotikums					0,0000	7,3	9,9
bis 6 Tage	60	33,1	39	22,7			
7 - 10 Tage	65	35,9	59	34,3			
11 Tage und länger	19	10,5	56	32,6			
2. Antibiotikum erhalten:	64	35,4	78	45,3	0,0711		
Beginn der Gabe des 2. Antibiotikums					0,0005	9,8	6,0
bis 5. Tag	19	10,5	46	26,7			
6. Tag und später	45	24,9	32	18,6			
3. Antibiotikum erhalten:	42	23,2	31	18,0	0,2847		
4. Antibiotikum erhalten:	20	11,0	14	8,1	0,4557		
1. Antibiotikum							
Penicillin/Strep- tomycin	101	55,8	-	-			
Tetracyclin	19	10,5	4	2,3			
Gentamycin	-	-	112	65,1			
Ampicillin	-	-	25	14,5			

Zusammenhänge:

Diagnosen - Antibiotikatherapie

Die Analyse des Zusammenhanges zwischen Antibiotikatherapie und dem Spektrum der Grundleiden brachte kein signifikantes Ergebnis ($P > 0,4$). Lediglich Vergiftungsfälle erhielten signifikant weniger oft Antibiotika ($P < 0,05$). (Tabelle 13)

Bei chirurgischen und neurologischen Leiden ist die lange Dauer der Antibiotikagabe auffällig. Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt hier 17 Tage, bei den übrigen Diagnosegruppen sind es 12 Tage. (Siehe auch TAB. 22 in Abschnitt 4.3)

Intensivmaßnahmen - Antibiotikatherapie

Antibiotika wurden häufiger gegeben, wenn bestimmte Intensivmaßnahmen erfolgten, wie Intubation über 3 Tage Dauer, Tracheotomie, Beatmung oder Reanimation. (Material nicht weiter dargestellt)

Alter, Mortalität - Antibiotikatherapie

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Antibiotikatherapie und Alter ($P > 0,7$), dagegen erhielten Patienten, die ad exitum kamen, signifikant häufiger Antibiotika ($P < 0,001$). (Tabelle 13)

Die Übersicht findet sich in Tabelle 13.

TAB. 13: Antibiotikatherapie, Abhängigkeit von Einzel-faktoren

TAB. 13

		mit Anti- bio- tika- thera- pie	ohne Anti- bio- tika- thera- pie	Signifikanz über χ^2 Test Cramer's V CC Phi
Patienten insgesamt (n=353)		84,4%	15,6%	
Diagnosen				0,4121
Vergiftungen	(n=134)	79,9	20,1	(Vergiftung:
Herz-Kreislaufversagen	(n=120)	85,0	15,0	0,0209
Neurolog. Leiden	(n= 28)	89	11	(2x2-Felder-Tafel))
Chron. Lungenleiden	(n= 22)	86	14	V =0,1194
Chirurg. Leiden	(n= 17)	88	12	CC=0,1185
Sonstige	(n= 32)	94	6	
Alter				0,1917
bis 50 Jahre	(n=139)	81,3	18,7	
über 50 Jahre	(n=214)	84,4	15,6	
Verlauf				0,0004
Verlegung/Entlassung	(n=272)	80,5	19,5	Φ =0,1880
Exitus	(n= 81)	97,5	2,5	CC=0,1848

3.2.4.2 Zusammenhang Antibiotikatherapie - Keimverteilung

Der Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapie und Keimspektrum ist auffällig.

Antibiotikatherapie insgesamt

Wenn ein Antibiotikum gegeben wurde, finden sich in der Sputumflora alle gram-negativen Keime (außer Proteus) und Enterokokken vermehrt, dagegen gram-positive Keime und Candida vermindert ($P < 0,001$). Diese Tendenz besteht in beiden Zeiträumen. Da im zweiten Zeitraum nur wenig Patienten ohne Antibiotikatherapie blieben, war die Zahl der bei ihnen nachgewiesenen Keime entsprechend gering. Deshalb erfolgt die statistische Berechnung bei getrennter Analyse der Zeiträume nur über die drei großen Keimgruppen (Erster Zeitraum $P < 0,05$; zweiter Zeitraum $P < 0,05$).

Die oben genannten Keimarten verhalten sich in beiden Zeiträumen nach Antibiotikaaanwendung im wesentlichen gleich. Lediglich ein interessanter Unterschied besteht: Staph. aureus nimmt im ersten Zeitraum bei Patienten mit Antibiotikatherapie zu, im zweiten Zeitraum ab. Die Verschiebung zum gram-negativen Bereich ist der Dauer der Antibiotikatherapie proportional. Auffallend ist die Abnahme von Candida bei längerer Therapie. (Tabellen 14 und 15, Abbildung 4)

Zahl der Antibiotika

Die Zahl der gegebenen antibiotischen Substanzen beeinflusst das Keimspektrum nicht wesentlich, auf eingehende Wiedergabe der Ergebnisse wurde deshalb verzichtet.

Zeitpunkt relativ zum Beginn der Antibiotikatherapie

Noch deutlicher wird die Auswirkung der Antibiotikaaanwendung, wenn man eine Beziehung zwischen dem Zeitpunkt des Beginns der Antibiotikatherapie und dem des Auffindens der Keime herstellt. (Tabellen 14 und 15, vor bzw. nach Antibiotikatherapie)

Anmerkung: Die detaillierte Untersuchung der Auswirkungen verschiedener antibiotischer Substanzen findet sich bei R. Mogalle (siehe Abschnitt 1., Anmerkung).

TAB. 14: Zusammenhang Keimverteilung - Antibiotikatherapie
 (10-Keime-Spektrum)
 Aufbau entspricht Tabelle 7

TAB. 15: Übersicht des Zusammenhanges
 Keimverteilung - Antibiotikatherapie
 (3 Keimgruppen)
 Aufbau entspricht Tabelle 7

TAB. 14

	Coli	Pseudo- monas	Klebsiella /Enterobacter	Proteus	Staph. aureus	Enterokokken	Streptokokken	Pneumokokken	andere Keime	Can- dida	Signifikanz über X ² Test Cramer's V CC
Gesamtkleimspektrum (n=1053)	18,4%	12,8%	5,8%	4,5%	16,9%	3,8%	9,9%	9,6%	6,5%	11,9%	
1./2. Zeitraum (557/496)	19,0/ 17,7	11,1/ 14,7	3,2/ 8,7	5,2/ 3,6	20,8/ 12,5	5,7/ 1,6	12,0/ 7,5	7,0/ 12,5	7,9/ 4,8	7,9/ 16,3	
Keime bei Patienten ohne Antibiotika- therapie (n=123)	12,2	6,5	1,6	2,4	19,5	1,6	13,8	15,4	12,2	14,6	0,0004
1./2. Zeitraum (n=97/26)	12/12	7/4	1/4	3/0	20/19	2/0	17/4	14/19	13/8	10/31	V = 0,1693 CC=0,1669
Keime bei Pat. mit Antibiotikatherapie (n=930)	19,2	13,7	6,3	4,7	16,5	4,1	9,4	8,8	5,7	11,5	1. Zeitraum: 0,0017
1./2. Zeitraum (n=460/470)	20,4/ 18,1	12,0/ 15,3	3,7/ 8,9	5,7/ 3,8	21,1/ 12,1	6,5/ 1,7	11,1/ 7,7	5,4/ 12,1	6,7/ 4,7	7,4/ 15,5	2. Zeitraum: Voraussetzung für X ² Test nicht erfüllt
Keime vor oder ohne Antibiotikatherapie (n=299)	13,4	7,7	2,7	4,3	23,4	2,3	12,0	12,7	8,4	13,0	0,0000 V = 0,2025
Keime bei oder nach Antibiotikatherapie (n=754)	20,4	14,9	7,0	4,5	14,3	4,4	9,0	8,4	5,7	11,4	CC=0,1985

TAB. 15

	gram- neg. Keime	gram- pos. Keime	Can- dida	Signifikanz über χ^2 Test Cramer's V CC
Gesamtkeimspektrum (n=1053)	44,0%	44,2%	11,9%	
1./2. Zeitraum (n=557/ 496)	41,1/ 47,2	51,0/ 36,5	7,9/ 16,3	
Keime bei Patienten ohne Antibiotikatherapie (n=123)	26,8	58,5	14,6	0,0003
1./2. Zeitraum (n=97/26)	28/23	62/46	10/31	1. Zeitraum: 0,0142 2. Zeitraum: 0,0223
Keime bei Patienten mit Antibiotikatherapie (n=930)	46,2	42,3	11,5	
1./2. Zeitraum (n=460/470)	43,9/ 48,5	48,7/ 36,0	7,4/ 15,5	
Anwendungsdauer				0,0042
nicht und bis 2 Tage (n=129)	26,4	59,7	14,0	V = 0,1082 CC = 0,1513
3 - 6 Tage (n=117)	41,0	47,9	11,1	
7 - 10 Tage (n=283)	45,2	41,3	13,4	
11 - 20 Tage (n=279)	47,3	41,9	10,8	
über 20 Tage (n=245)	49,4	40,0	10,6	
Keime vor oder ohne Anti- biotikatherapie (n=299)	31,8	55,2	13,0	0,0000
Keime bei oder nach Anti- biotikatherapie (n=754)	48,8	39,8	11,4	
1. Zeitraum				
vor oder ohne A. (n=222)	32,9	58,1	9,0	0,0057
bei oder nach A. (n=335)	46,6	46,3	7,2	
2. Zeitraum				
vor oder ohne A. (n= 77)	29	47	25	0,0014
bei oder nach A. (n=419)	50,6	34,6	14,8	

Häufigkeit
der Keime
(in %)

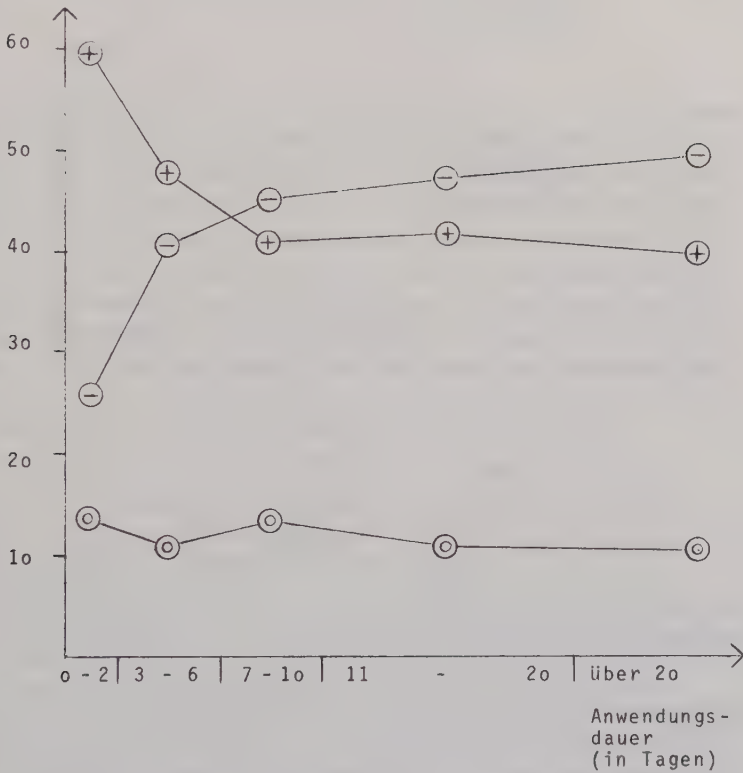


ABB. 4 : Änderung der Keimverteilung in Abhängigkeit von
der Antibiotikaaanwendungsdauer

- ⊕ = gram-pos. Keime
- ⊖ = gram-neg. Keime
- ⊙ = Candida

3.2.5 Weitere Ergebnisse

3.2.5.1 Veränderung der Keimverteilung im Laufe des Aufenthaltes

Vorerhebung

Um Unterschiede im zeitlichen Vorgehen bei der bakteriologischen Diagnostik zu ermitteln, wurden für beide Zeiträume die Zeitpunkte der Sputumentnahme (bezogen auf den Aufnahmetag) einem statistischen Vergleich unterworfen. Sowohl die Mittelwerte als auch die Mediane zeigten keine großen Abweichungen, es war im zweiten Zeitraum eine geringe Tendenz zur späteren Materialgewinnung ersichtlich, die sich jedoch bis zum 8. Tag voll ausglich:

Erster Zeitraum		Zweiter Zeitraum	
Mittel	9,9 Tage	Mittel	9,2 Tage
Median	6,7	Median	5,2

Der Vergleich der Mittelwerte nach dem t-Test ergab keinen Unterschied ($P > 0,2$).

Resultate

Das Keimspektrum erfuhr im Laufe des Aufenthaltes der Patienten auf der Intensivstation eine erhebliche Veränderung. Die hohe Signifikanz ($P < 0,01$) resultiert aus den hohen Zunahmen von Pseudomonas, Coli, Enterokokken und Klebsiella/Enterobacter, auf der anderen Seite den Abnahmen von Staph. aureus, Streptokokken und Candida. Proteus und Pneumokokken bleiben konstant.

Es läßt sich grob der dritte bis sechste Tag als Zeitraum feststellen, in dem sich die entscheidenden Veränderungen vollziehen. Diese Veränderungen finden sich teilweise angedeutet schon in den ersten drei Tagen nach Aufnahme auf die Station und erfahren dann in den

folgenden Tagen ihre volle Ausprägung. (Material nicht weiter dargestellt).

Vergleicht man den Zeitraum Aufnahme (= 1. Tag) bis einschließlich fünften Tag mit dem vom sechsten Tag bis zum Verlassen der Station, ergibt sich folgende Verteilung: Tabelle 16, oben.

Bei den Veränderungen fällt auf, daß es sich bei den im Verlauf des Aufenthaltes zunehmenden Keimen überwiegend um gram-negative Keime handelt. Zusammengefaßt ergibt sich eine noch höhere Signifikanz ($P < 0,001$). (Tabelle 17 und Anhang, Tafel 5)

Diese Tendenz läßt sich in beiden Untersuchungszeiträumen nachweisen, jedoch läßt die Gegenüberstellung noch folgendes erkennen: In den ersten vier Tagen des Aufenthaltes sind gram-negative Keime in beiden Zeiträumen gleich selten und machen nur ca. 37% der Keime aus. Gram-positive Keime sind im früheren Zeitraum anfänglich häufiger (55,8% gegenüber 41,1%), im späteren findet sich dagegen Candida sehr zahlreich (21,1% gegenüber 7,7%). Die Veränderungen zeigen dann in beiden Zeiträumen eine Zunahme der gram-negativen Keime, die im ersten Zeitraum 9,5%, im zweiten Zeitraum jedoch 16% ausmacht, und in beiden Zeiträumen eine knapp 10%-ige Abnahme gram-positiver Keime, zu der im zweiten Zeitraum noch eine Abnahme von Candida um 7% hinzukommt. (Tabelle 17, Abbildung 5)

Einfluß der Antibiotikatherapie

Die Anwendung von Antibiotika hat auf die Keimbesiedlung der Atemwege im Laufe des Aufenthaltes im Reanimationszentrum deutliche Auswirkungen. Vor oder ohne Antibiotikatherapie bleibt der Anteil gram-negativer Keime konstant bei etwa 32%, mit Antibiotikatherapie jedoch wächst der Anteil schon in den ersten fünf Tagen auf 42% und steigt nach dem fünften Tag auf 53%. Auffallend ist, daß Candida ohne Antibiotika zunimmt, während einer Therapie mit diesen Substanzen jedoch abnimmt. Daraus

resultiert für die gram-positiven Keime eine Abnahme mit oder ohne antibiotische Therapie von 6% bzw. 8%, jedoch ist ihr Anteil bei Anwendung von Antibiotika schon in den ersten fünf Tagen von 57% auf 43% reduziert. (Tabelle 17)

Die Aufschlüsselung im 10-Keime-Spektrum zeigt, daß vor oder ohne Antibiotikatherapie lediglich innerhalb der Gruppe gram-positiver Keime und Candida eine Veränderung auftritt, und zwar nimmt Staph. aureus ab, Pneumokokken, Candida und "andere Keime" jedoch zu. Bei oder nach Antibiotikagabe ist der Anteil von Coli, Pseudomonas und Klebsiella/Enterobacter schon in den ersten 5 Tagen erhöht, der von Staph. aureus erniedrigt. Im weiteren nimmt dann unter Antibiotikatherapie die Häufigkeit von Pseudomonas und Klebsiella/Enterobacter noch weiter zu, ebenso werden Enterokokken häufiger, dagegen nimmt Staph. aureus weiter ab, außerdem werden Streptokokken, Pneumokokken und Candida seltener nachweisbar. (Tabelle 14)

Einfluß der Intensivtherapie

In gleicher Weise wurde von uns der Einfluß intensivtherapeutischer Maßnahmen untersucht. Vergleicht man die Kollektive mit Intubation, Tracheotomie und Beatmung und die ohne eine solche Intensivbehandlung - die einzelnen Maßnahmen zeigen in etwa die gleiche Auswirkung -, finden sich Auswirkungen nur auf Pseudomonas, Klebsiella/Enterobacter, Enterokokken und Candida, alle anderen Keime bleiben unbeeinflusst. Vor allem bei Pseudomonas, geringgradig auch bei Klebsiella/Enterobacter und Enterokokken, ist bei den genannten Maßnahmen schon in den ersten 5 Tagen eine erhöhte Isolierungsrate nachweisbar. Pseudomonas steigt dann im Verlauf nochmals um 8% - 10% an, Klebsiella/Enterobacter nur geringfügig, Enterokokken bleiben gleich häufig. Ohne diese Intensivtherapie findet sich bei Klebsiella/Enterobacter und Enterokokken ebenfalls ein Anstieg, allerdings von niedrigeren Ausgangswerten. Candida ist mit und ohne Intensivtherapie in

den ersten 5 Tagen gleich häufig, bleibt ohne diese Therapie konstant, nimmt jedoch um 3% - 4% ab, wenn Intensivmaßnahmen erfolgen. (Tabelle 16)

TAB. 16: Änderung der Keimverteilung im Laufe des Aufenthaltes und mögliche Faktoren
(10-Keime-Spektrum)
Aufbau entspricht Tabelle 7

TAB. 17: Änderung der Keimverteilung im Laufe des Aufenthaltes und mögliche Faktoren
(3 Keimgruppen)
Aufbau entspricht Tabelle 7

TAB. 16

	Coli	Pseudomonas	Klebsiella/Enterobacter	Proteus	Staph. aureus	Enterokokken	Streptokokken	Pneumokokken	andere Keime	Can- dida	Signifikanz über χ^2	Bemerkungen
Gesamtkeimverteilung (n=1053)	18,4%	12,8%	5,8%	4,5%	16,9%	3,8%	9,9%	9,6%	6,5%	11,9%		
Veränderungen im Laufe des Aufenthaltes, ins- gesamt:												
bis 5. Tag (n=516)	16,5	10,3	4,7	4,7	20,9	2,5	11,2	10,1	6,2	13,0		
6. Tag und später (n=537)	20,3	15,3	6,9	4,3	13,0	5,0	8,6	9,1	6,7	10,8		
desgleichen, vor oder ohne Antibiotikathera- pie:											0,0014	
bis 4. Tag (n=179)	12,8	9,5	2,8	4,5	27,9	2,8	11,7	10,1	6,7	11,2	0,2514	
5. Tag und später (n=120)	14,2	5,0	2,5	4,2	16,7	1,7	12,5	16,7	10,8	15,8		
desgleichen, bei oder nach Antibiotikathera- pie:												
bis 5. Tag (n=290)	20,0	11,4	5,9	4,1	16,2	2,4	10,3	10,0	5,2	10,3	0,0481	
6. Tag und später (n=464)	20,7	17,0	7,8	4,7	13,1	5,6	8,2	7,3	6,0	8,2		
desgleichen, bei Intubation:												
bis 5. Tag (n=319)	15,4	12,2	4,7	3,8	22,6	2,8	11,6	9,1	5,3	12,5		Die folgenden Keimverteilungs- muster dienen der Erhellung oben angeführter Keimverteilungs- änderungen, auf eine statisti-
6. Tag und später (n=295)	19,7	20,7	6,8	5,1	11,9	4,1	8,1	8,1	5,8	9,2		
desgleichen, ohne Intubation:												
bis 5. Tag (n=197)	18,3	7,1	4,6	6,1	18,3	2,0	10,7	11,7	7,6	13,7		
6. Tag und später (n=242)	21,1	8,7	7,0	3,3	14,5	6,2	9,1	10,3	7,9	12,0		

TAB. 16 (Fortsetzung)

Coli	Pseudo- monas	Klebsiella /Enterobacter	Proteus	Staph. aureus	Enterokokken	Streptokokken	Pneumokokken	andere Keime	Candida	Signifikanz über χ^2 Bemerkungen
desgleichen, bei Tracheotomie: bis 5. Tag 6. Tag und später (n=159) 17,6 (n=245) 20,0	12,6 22,9	6,9 6,9	5,7 5,3	21,4 12,7	4,4 4,9	8,2 9,0	4,4 5,3	7,5 6,1	11,3 6,9	
desgleichen, ohne Tracheotomie: bis 5. Tag 6. Tag und später (n=357) 16,0 (n=292) 20,5	9,2 8,9	3,6 6,8	4,2 3,4	20,7 13,4	1,7 5,1	12,6 8,2	12,6 12,3	5,6 7,2	13,7 14,0	
desgleichen, bei Beatmung: bis 5. Tag 6. Tag und später (n=224) 17,4 (n=292) 19,5	12,1 21,2	6,2 7,9	3,1 4,8	21,0 13,7	3,1 3,1	11,6 7,9	8,9 7,5	3,6 5,5	12,9 8,9	
desgleichen, ohne Beatmung: bis 5. Tag 6. Tag und später (n=292) 15,8 (n=245) 21,2	8,9 8,2	3,4 5,7	5,8 3,7	20,9 12,2	2,1 7,3	11,0 9,4	11,0 11,0	8,2 8,2	13,0 13,1	

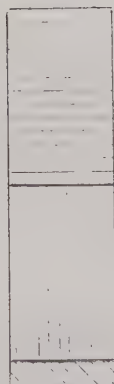
TAB. 17

	gram- neg. Keime	gram- pos. Keime	Can- dida	Signifikanz über χ^2 Test Cramer's V CC
Gesamtzahl (n=1053)	44,0%	44,2%	11,9%	
Veränderungen im Laufe des Aufenthaltes, insgesamt:				0,0002
bis 5. Tag (n=516)	37,6	49,4	13,0	V = 0,1261
6. Tag und später (n=537)	50,1	39,1	10,8	CC=0,1251
desgleichen, 1. Zeitraum:				
bis 4. Tag (n=260)	36,5	55,8	7,7	0,0970
5. - 30. Tag (n=224)	46,0	46,4	7,6	(ohne Candida: 0,0309)
desgleichen, 2. Zeitraum:				
bis 4. Tag (n=175)	37,7	41,1	21,1	
5. - 30. Tag (n=255)	53,7	31,4	14,9	
desgleichen, vor oder ohne Antibiotikatherapie				0,4896
bis 4. Tag (n=179)	31,8	57,0	11,2	
5. Tag und später (n=120)	32,5	52,5	15,8	
desgleichen, bei oder nach Antibiotikatherapie				0,0079
bis 5. Tag (n=290)	42,1	43,4	14,9	
6. Tag und später (n=464)	53,0	37,5	9,5	

1.
Zeitraum



1. - 4.
Tag



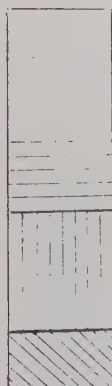
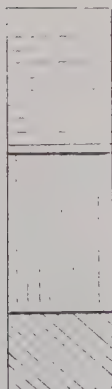
6. - 30.
Tag

gram-neg. Keime

gram-pos. Keime

Candida

2.
Zeitraum



gram-neg. Keime

gram-pos. Keime

Candida

ABB. 5 : Änderung der Keimverteilung im Laufe des Aufenthaltes, 1. - 4. Tag : 6. - 30. Tag

3.2.5.2 Mischkulturen

Über 80% aller Keime fanden sich bei ihrem Auftreten in Mischkultur. Bei Klebsiella/Enterobacter und Pneumokokken ist die Tendenz zur Monokultur stärker, Proteus, vor allem aber Enterokokken bevorzugen Mischkulturen mit drei und mehr Keimen ($P < 0,05$). Gram-negative Keime insgesamt zeigen gegenüber gram-positiven Keimen und Candida keinen Unterschied. (Tabelle 18)

TAB. 18: Mono- oder Mischkultur beim 1. Auftreten der
angeführten Keime
(10-Keime-Spektrum)
Erläuterungen siehe Tabelle 7

TAB. 18

	Mono- kultur	Misch- flora 2 Keime	Misch- flora 3 Keime	Misch- flora 4 oder 5 Keime	Signifikanz über χ^2 Test Cramer's V CC (Tafelgröße)
Gesamtkeimzahl (n=1053)	19,2	37,7%	30,3%	12,8%	
Coli (n= 194)	18,6	38,7	29,4	13,4	0,0341
Pseudomonas (n= 135)	20,0	38,5	28,1	13,3	V = 0,148(5x10)
Klebsiella/ Enterobacter (n= 61)	25	44	26	5	CC=0,2052(5x10)
Proteus (n= 47)	15	34	38	13	
Staph. aureus (n= 178)	16,9	41,0	29,8	12,3	
Enterokokken (n= 40)	5	18	50	28	
Streptokokken (n= 104)	18,3	39,4	31,7	10,6	
Pneumokokken (n= 101)	24,8	44,6	20,8	9,9	
andere Keime (n= 68)	21	25	35	19	
Candida (n= 125)	21,6	35,2	31,2	12,0	

Bei 328 Keimen ließ sich durch mehrfachen Nachweis der Verlauf verfolgen. Danach war bei 15% der Keime ein Wechsel von Mischkultur zu Monokultur festzustellen, umgekehrt wechselte ein fast ebenso hoher Anteil von Mono- in Mischkultur. Für die einzelnen Keimarten waren die Anzahlen zu gering für statistisch sichere Aussagen. Bemerkenswert war das ständige Verharren in Mischkultur bei Enterokokken, auf der anderen Seite ein überdurchschnittlich hoher Wechsel von Misch- zu Monokultur bei Pseudomonas und Pneumokokken. (Anhang, Tafel 6)

Zusammensetzung

Eine Übersicht über die bei den einzelnen Keimen gefundenen Begleitkeime gibt Tabelle 19. Die Tabelle läßt unberücksichtigt, ob es sich um Begleitkeime in Mischflora von zwei, drei, vier oder fünf Keimen handelt.

TAB. 19: Begleitkeime (links) bei 851 in Mischflora aufgetretenen Keimen (oben)
(10-Keime-Spektrum)

+ = bevorzugte Kombination

- = seltene Kombination

TAB. 19

	Coli	Pseudomonas	Klebsiella / Enterobacter	Proteus	Staph. aureus	Enterokokken	Streptokokken	Pneumokokken	andere Keime	Candida	Signifikanz über X ² Test berechnet für jeden Keim (8 FG)
Gesamtzahl Begleitkeime	(n=1470) 18,8%	12,7%	4,5%	4,8%	17,1%	5,6%	9,1%	8,4%	6,9%	11,8%	
Coli	(n=245)	17,1+	6,5+	8,2+	23,7+	10,6+	6,9	5,3	6,5	15,1+	0,0000
Pseudomonas	(n=229) 25,3+	-	7,9+	6,1	24,0+	6,1	8,7	6,6	5,2	10,0	0,0065
Klebs. / Enterobacter	(n= 58) 21	17 +	-	7	17	7	3 -	14 +	2 -	12	0,3824
Proteus	(n= 71) 23 +	21 +	9 +	-	24 +	4	6	3 -	1 -	10	0,0563
Staph. aureus	(n=324) 22,6	18,8+	3,4	7,1+	-	6,8	12,0	9,6	7,7	12,0	0,0013
Enterokokken	(n= 66) 38 +	18 +	5	5	21	-	3 -	2 -	6	3 -	0,0004
Streptokokken	(n=100) 14,0-	12,0	2,0-	2,0-	26,0+	2,0-	-	10,0	12,0+	20,0+	0,0098
Pneumokokken	(n=120) 14,6-	10,0	4,5	0,9-	21,8+	0,9-	8,2	-	15,5+	23,6+	0,0000
andere Keime	(n=100) 17,0	9,0-	1,0-	1,0-	20,0	5,0	17,0+	17,0+	-	13,0	0,0761
Candida	(n=167) 24,0+	9,6-	4,2	2,4	16,8-	3,6	15,0+	16,2+	8,4	-	0,0246

Betrachten wir nur die 2-Keim-Mischfloren, finden sich von 397 Kombinationen als häufigste Staph. aureus/Pseudomonas (10,1%), Staph. aureus/Coli (9,6%), Coli/Pseudomonas (7,6%), Candida/Pneumokokken (7,3%), Staph. aureus/Pneumokokken (6,3%), Coli/Candida (5%), Klebs./Enterobacter / Pseudomonas (4%).

Die häufigsten 3-Keim-Mischfloren sind bei insgesamt 47 Kombinationen in 319 Mischfloren:

Staph. aureus/Coli/Pseudomonas	26 (8,2%)
Staph. aureus/Coli/Proteus	19 (6,0%)
Coli/Candida/Pseudomonas	16 (5%)
Staph. aureus/Candida/Streptokokken	16 (5%)
Staph. aureus/Coli/Enterokokken	15 (4,7%)
Staph. aureus/Pseudomonas/Proteus	14 (4,4%)
Staph. aureus/Pseudomonas/Enterokokken	12 (3,8%)
Staph. aureus/Pseudomonas/Streptokokken	12 (3,8%)
Coli/Candida/Pneumokokken	11 (3,4%)
Staph. aureus/Coli/Candida	10 (3,1%)

Beim Vergleich der Zeiträume 1 und 2 finden sich ähnliche Affinitäten. Die Veränderungen lassen sich eher durch die Verschiebung der Keimspektren erklären als durch eine Änderung im ökologischen Verhalten der Keime.

Antibiotikaeinfluß

Durch Antibiotika wird die Zahl der in Mischkultur befindlichen Keime zwar vermehrt, auch ist eine Verschiebung zu Mischfloren mit höheren Keimzahlen zu beobachten, jedoch ist beides statistisch erst zu sichern, wenn alle Keime zusammengefaßt und folgende Kontingenztafel gebildet wird:

	<u>Monokultur oder Mischkultur mit 2 Keimen</u>	<u>Mischkultur mit 3 oder mehr Keimen</u>
ohne Antibiotika	81	42
mit Antibiotika	518	454

Daraus errechnet sich ein Chi-Quadrat von 4,57 bei 1 FG, $P < 0,05$.

Für die drei Keimgruppen läßt sich bei Antibiotikatherapie keine signifikante Auswirkung auf die Häufigkeit des Wechsels von Mono- zu Mischkultur oder umgekehrt feststellen. (Material nicht weiter dargestellt)

3.2.5.3 Bakteriologische Verläufe

Bei 436 Keimen ging dem Nachweis eine bakteriologische Sputumkontrolle voraus, bei der der jeweilige Keim nicht nachgewiesen werden konnte. Zu 15 % fand sich vorher kein Keim, in 28,5% trat der Keim zu einem oder mehreren vorher bereits nachgewiesenen Keimen auf, 56,7% der Keime traten an die Stelle vorher nachgewiesener Keime, d.h. es fand ein Keimwechsel statt. Die Keimgruppen verhielten sich unterschiedlich ($P < 0,05$). Gram-negative Keime traten häufiger nach Keimwechsel, seltener nach negativen Sputumbefunden auf, Candida verhielt sich umgekehrt. Nach Keimwechsel waren Klebsiella/Enterobacter und Proteus häufiger, zusätzlich zu bereits nachgewiesenen Keimen traten vor allem Enterokokken und Staph. aureus auf. (Anhang, Tafel 7 und 8)

Die auf den Befundscheinen vermerkten Keimquantitäten liegen bei Klebsiella/Enterobacter, Pseudomonas und Pneumokokken höher als im Durchschnitt, bei Enterokokken und Candida niedriger. (Anhang, Tafel 9)

Bei 616 Keimen wurde nach dem ersten Nachweis, evtl. mehrmals, das Sputum erneut kontrolliert. Pseudomonas, Staph. aureus und Proteus bleiben in auffallend hoher Zahl nachweisbar, wogegen Pneumokokken und Enterokokken eher verschwinden. Keimwechsel ist nach Streptokokken, der Gruppe der "anderen Keime" und nach Klebsiella/Enterobacter häufig. (Anhang, Tafel 10)

Die Häufigkeit, mit der ein Keim beim selben Patienten mehrfach nachgewiesen wurde, war unterschiedlich. Mehrfach nachgewiesen wurden insgesamt 333 = 31,6% aller Keime, jedoch nur 19,8% der gram-positiven Keime ohne Staph. aureus. Staph. aureus wurde zu 48%, Pseudomonas und Proteus zu 42% mehrfach nachgewiesen. (Anhang, Tafel 11)

Antibiotikaeinfluß

Auf das Verhalten der einzelnen Keime hat die Anwendung von Antibiotika mehr oder weniger deutliche Einflüsse, die sich statistisch schwer sichern lassen, da zum einen nur wenig Keime bei nicht mit Antibiotika behandelten Patienten gefunden wurden, zum anderen die unterschiedlichen Auswirkungen verschiedener antibiotischer Substanzen nicht berücksichtigt wurden, weil dieser Komplex zum Thema einer anderen Untersuchung gehört (siehe Abschnitt 1, Anmerkung).

Der Einfluß von Antibiotika auf den Modus des Auftretens der Keime und die Zahl ihrer Nachweise war nicht sicher beurteilbar. Nachzuweisen war jedoch eine Beeinflussung der auf den bakteriologischen Befunden vermerkten Keimquantitäten von Candida, nicht jedoch von gram-neg. oder gram-pos. Bakterien. Bei Antibiotikatherapie fand sich Candida in den Kulturen eher "viel" oder "massenhaft" ($P < 0,05$, Material nicht näher dargestellt).

4. Diskussion

4.1 Bakteriologische Sputumuntersuchungen, Repräsentanz des eigenen Materials

Infektionen des unteren Respirationstraktes stellen speziell auf Intensivstationen ein schwieriges diagnostisches Problem dar. Die zur Diagnose einer Pneumonie benutzten Kriterien wie röntgenologisch nachgewiesenes Lungeninfiltrat, Leukozytose, Temperaturerhöhung, Produktion eitrigem Sputums und Erregerisolierung (15, 30, 52, 108, 146, 168, 184, 224, 256, 303, 345, 348, 354) sind nicht immer zuverlässig. Lungeninfiltrate sind in der Differenzierung zwischen Pneumonie, Atelektase, Embolie, Aspiration oder Ödem oft schwer zu interpretieren (22, 31, 52, 65, 345). Die Aspiration von Mageninhalt ist bei Bewußtlosen nicht selten (16, 41, 42, 103), auch tracheotomierte Patienten sind der Gefahr der Aspiration besonders ausgesetzt (41, 243). Daneben ist auf einer Intensivstation der Kreis der Patienten mit einer möglichen Embolie oder Atelektase sehr groß. Das gleiche gilt für das Lungenödem mit seinen zahlreichen Ursachen.

Auch Zeichen wie Temperaturerhöhung oder Leukozytose sollen unsichere Kriterien einer Infektion sein bei Patienten, deren vitale Funktionen so beeinträchtigt sein können, daß sie trotz Infektion weder eine Leukozytose noch eine Temperaturerhöhung entwickeln (85, 256). Einige Autoren betrachten die Leukozytose jedoch als zuverlässiges Zeichen (52, 147).

Das Auffinden eines Erregers im Sputum ist kein Nachweis einer Infektion der unteren Luftwege. Selbst wenn eine Infektion nachweislich besteht, kann aus einem positiven bakteriologischen Sputumbefund nicht eindeutig auf das ätiologische Agens geschlossen werden (13, 52, 137, 227, 322, 383). Eine gezielte Antibiotikatherapie wird dadurch erheblich erschwert.

Die Unterscheidung von Kontamination, Besiedlung (Kolonisation) und Infektion hat jedoch durch die unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen große Bedeutung, da nach Meinung einiger Autoren die bei bloßer Kolonisation nicht indizierte Antibiotikatherapie wegen ihrer den Hospitalismus fördernden Auswirkungen vermieden werden sollte (29, 30, 31, 49, 280, 375).

Die Hauptquelle der Fehler in der bakteriologischen Sputumdiagnostik soll eine Kontamination des Sputums mit Keimen aus dem Mund- und Rachenraum sein (17, 27, 49, 124, 173, 186, 189, 239, 243, 255, 273, 276, 346). Zur Einschränkung dieser Fehlermöglichkeit werden verschiedene Materialgewinnungs- und Verarbeitungsverfahren vorgeschlagen:

- Materialgewinnung unter Sicht durch das Bronchoskop (27, 239, 333, 355, 368). Der Nachteil besteht hier in einer möglichen Keimverschleppung, außerdem kann die Benutzung von Lokalanästhetika durch Bactericidie oder Kontamination zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen (255, 265, 315, 325).
- Transtracheale Aspiration (15, 16, 27, 150, 239, 254, 255, 368). Diese Methode hat nach Vergleichsstudien vor allem die Senkung der Isolierungsrate von Candida und apathogenen Bakterien zur Folge, die Zahl der Mischflora ist geringer. Enterobacteriaceae werden erheblich seltener isoliert (124, 324, 325, 346). Wegen möglicher Komplikationen werden dieser Methode jedoch auch Bedenken entgegen gebracht (333, 338).
- Absaugen durch nasotrachealen Katheter mit einem sterilen, während des Vorschiebens geschützten, teleskopierbaren Innenteil und gekrümmter Spitze, so daß selektiv aus rechtem oder linken Hauptbronchus Material ohne die Gefahr einer Kontamination gewonnen werden kann (49).
- Waschmethode nach Mulder (17, 27, 32, 173, 183, 186, 239, 325, 333, 346, 355, 364, 368).
- Heranziehung von Epithelzählungen zur Bestimmung des Kontaminationsgrades des Sputums (243).

Falsche Ergebnisse entstehen auch durch inhomogene Besiedlung des Tracheobronchialbaumes. Sie führt zu ungleicher Keimverteilung in einer Sputumprobe oder, bei verschiedenen Proben, zu unterschiedlichen Ergebnissen, wenn die Portionen verschiedenen Abschnitten des respiratorischen Systems entstammen (27, 32, 273, 355). Empfohlen werden deshalb wiederholte Kontrollen, gleichzeitige Entnahme mehrerer Proben oder Homogenisierung des Sputums (27, 239, 273, 333, 355).

Ein weiteres Problem stellen die Mischfloren dar, bei denen sich die Frage nach dem primär pathogenen Keim stellt (13, 344). Auch hier soll, neben schon erwähnten Methoden der selektiven Materialgewinnung, die wiederholte Kontrolle oder quantitative Bestimmungsmethoden in der bakteriologischen Diagnostik weiterhelfen (31, 239, 251, 273, 385). Der Wert quantitativer Sputumdiagnostik ist jedoch nicht unbestritten (147).

Die Anfertigung eines Gram-Präparates soll für eine erste Orientierung sehr nützlich sein (52, 97, 202, 360, 364). Inwieweit all diese Empfehlungen unter Routinebedingungen durchführbar sind, ist letztlich eine Frage der Bewältigung des zusätzlichen Aufwandes, der mit jeder dieser Methoden verbunden ist.

Die in unserer Untersuchung berücksichtigten bakteriologischen Befunde beruhen auf routinemäßig gewonnenem Material, d.h., expektoriertem Sputum bzw. bei Tracheotomierten oder Intubierten endotracheal abgesaugtem Sekret. Bei beiden Methoden ist mit einer Kontamination zu rechnen, wenn auch vielleicht in unterschiedlichem Ausmaß. Auch wurde von uns nicht versucht, eine Korrelation der bakteriologischen Befunde zu den schon genannten Zeichen einer Infektion herzustellen, d.h. eine Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion wurde nicht getroffen. Die Zuverlässigkeit einer retrospektiven Untersuchung erschien uns hinsichtlich dieser Fragestellung zu unsicher. Unser Keimspektrum repräsentiert also ein Gemisch aus physiologischer Flora des Mund- und Rachenraumes, vorübergehenden Kommensalen der tieferen Luftwege, Dauerbesiedlern von Tuben oder Tracheostomen, echten Er-

regern von Atemwegsinfektionen und schließlich Begleitkeimen solcher Erreger, denen selbst keine eigenständige Pathogenität zukommt. Da eine Trennung der einzelnen Gruppen nicht möglich ist, erscheint es uns vor der Diskussion der Untersuchungsergebnisse sinnvoll, anhand der Literatur auf die Rolle der verschiedenen Keime einzugehen. Erst so kann die Bedeutung möglicher Veränderungen in der Keimverteilung richtig erfaßt werden.

Normalflora

Zur apathogenen Normalflora des Mund- und Rachenraumes werden vor allem anhämolysierende, oft auch alpha-hämolysierende bzw. der Viridansgruppe zugehörige Streptokokken und Neisserien gerechnet (18, 121, 132, 184, 189, 223, 260, 307, 355, 368), weiter Corynebakterien (189, 260, 307), Staph. albus (18, 189, 260, 307, 368) und Lactobacillus (132).

Neben diesen den Hauptanteil der Standortflora ausmachenden Keimen finden sich auch bei gesunden Personen mehr oder weniger häufig fakultativ pathogene Bakterien, deren klinische Bedeutung schwer beurteilbar sein kann. Genannt werden Staph. aureus (18, 132, 173), hämolysierende Streptokokken (132), Pneumokokken (18, 132, 173, 325), an gramnegativen Keimen Hämphilus (121, 132, 245), Enterobacteriaceae (18, 39, 132, 325) und Pseudomonas (10, 18, 38, 39, 45, 137, 349, 361, 384).

Der Häufigkeit des Vorkommens nach sind aus der bakteriellen Normalflora Pneumokokken, Hämphilus und Staph. aureus als wichtigste fakultativ pathogene Keime zu nennen. Bei gesunden Personengruppen sollen Pneumokokken zu 2,3% - 76% (13, 27, 29, 30, 87, 97, 173, 307, 355), Hämphilus zu 1,5% - 80% (27, 29, 30, 97, 173, 211, 223, 307, 355) und Staphylokokken in 1% - 50% (23, 29, 30, 97, 145, 173, 214, 223, 227, 307, 351, 355) zu finden sein. Inwieweit die Diskrepanzen aus den Schwierigkeiten gerade bei der Isolierung von Pneumokokken und Hämphilus in der Routinepraxis (durch frühes Absterben) zu erklären sind,

bleibt dahingestellt (17, 27, 56, 339, 273).

Auch bei pathogenen Streptokokken, einschließlich Enterokokken, werden unterschiedliche Trägerquoten von 10% bis zu 70% berichtet (23, 27, 97, 173, 214, 223, 307, 355).

Ein einheitliches Bild ergibt sich bei gram-negativen Keimen mit Raten von 0,5% - 6,8% für *Pseudomonas* (10, 23, 29, 30, 253, 350, 363), 1% - 12% für Keime der KES-Gruppe (23, 29, 30, 94, 162, 353), 2% - 15% für *Coli* und 3,7% - 6% für *Proteus* (23, 27, 29, 30, 355).

Als Saprophyt kommt auch *Candida* vor (4, 18, 149, 159, 173, 296, 329, 331, 362, 372), den Häufigkeitsangaben nach bei Gesunden in 2% - 55%, bei alten Menschen zu 70% - 80% (29, 149, 159, 214).

Candida gilt im allgemeinen als harmlos, erst der mehrmalige massive Sputumnachweis in Monokultur wird als Zeichen einer Candidamykose gewertet (4, 149, 159, 296, 331, 362, 372). Die Ursache der geringen Lungenpathogenität bei Gesunden liegt in der hohen Resistenz des intakten Alveolar- und Atemwegsepithels gegenüber *Candida* (149, 159, 329).

Während sich so für die bakterielle Besiedlung der oberen Luftwege ein vielfältiges Spektrum ergibt, gelten die tiefen Abschnitte des Respirationstraktes bei Gesunden als weitgehend steril (32, 186, 189, 202, 251, 276). Die Aspiration von keimhaltigem Material ist zwar ein häufiger Vorgang (103, 358), im Normalfall aber verhindern die physiologischen Abwehrmechanismen eine Infektion, die Sterilität des Tracheo-Bronchialbaumes ist bald wiederhergestellt. Die beteiligten Mechanismen sind einmal mechanischer Art, z.B. Hustenreflex und Zilienbewegung, wichtiger scheinen noch die alveolären Makrophagen, welche nach Phagozytose die Bakterien an Ort und Stelle zerstören oder selbst bakterienbeladen im Lymphsystem abtransportiert werden (102, 109, 110, 136). Die Clearance gram-negativer Keime scheint allerdings verlangsamt (274, 390). Bei lokaler oder allgemeiner Abwehrschwäche kommt es je nach Grad

der Insuffizienz zu verlangsamter Clearance, anhalten- der Besiedlung oder manifester Infektion (52, 103, 146, 219, 358). Das Erregerspektrum muß dabei zwangsläufig an- nähernd dem der fakultativ pathogenen Keime der oberen Luftwege entsprechen. (Auf die speziellen Untersuchungen der Bakteriologie bei Aspirationspneumonien soll hier nicht näher eingegangen werden, da in der Literatur Anaerobier, wenn auch in Mischfloren mit Aerobiern, weit im Vordergrund stehen (15, 16, 103), wir jedoch durch die vorgegebene Routinediagnostik über reine An- aerobier keine Aussagen machen können.)

Infektionen, nicht nosokomial

So finden sich, ohne im einzelnen zwischen Bronchitis, Bronchopneumonie oder Pneumonie zu unterscheiden, bei nicht hospitalbedingten Atemwegsinfektionen Pneumokokken in 15% - 71%, meist in etwa 50% der Fälle, Hämophilus in 17% - 67%, meist 20% - 30% der Fälle, Staph.aureus in 1% - 16% und Streptokokken in 1% - 9% der Fälle (1, 12, 27, 56, 76, 77, 87, 189, 202, 211, 273, 325). Gram-ne- gative Keime werden seltener genannt, Keime der KES- Gruppe mit 0% - 6%, Pseudomonas mit 0% - 3% angegeben, Proteus und Coli scheinen keine Rolle zu spielen (1, 12, 76, 77). (Zu dieser Thematik sei hier außerdem auf um- fassende Literaturübersichten verwiesen, nach denen sich über die letzten Jahrzehnte bei konstantem Anteil von Coli und Staph.aureus eine Abnahme von Pneumokokken, da- gegen eine Zunahme von Hämophilus und anderen gram-nega- tiven Keimen wie Pseudomonas, Proteus und Klebsiella/ Enterobacter zeigt (273, 378, 387).)

Verhältnis Kolonisation : Infektion, Virulenz (Klinik)

Für die Situation einer Klinik, d.h. bei mehr oder weniger in ihrer Abwehrlage beeinträchtigten Patienten, insbeson- dere auch bei Tracheotomie oder Intubation, wo eine bak-terielle Besiedlung der Trachea die Regel ist, wurde von einigen Untersuchern das Verhältnis von Besiedlung zu In-

fektion der unteren Luftwege (Pneumonie) angegeben.

Danach liegen die Infektionsraten bei *Pseudomonas*-besiedelten Patienten zwischen 14,3% und 60% (10, 38, 113, 147, 349, 360). In einer Studie findet sich in jedem Fall von Lungenbesiedlung durch *Pseudomonas* eine Pneumonie (169).

Bei den Keimen der KES-Gruppe liegen die Raten nicht ganz so hoch. Hier werden 19% angegeben (344), für *Klebsiella* allein 13% bzw. 33% (147, 360), für *Enterobacter* 11% bzw. 33% (59, 147), für *Serratia* 8% bzw. 50% (91, 224).

Für *Coli* konnten wir in der Literatur Angaben von 12% bzw. 25% finden, für *Proteus* von 8% bzw. 12% (147, 360). Einer anderen Publikation zufolge soll *Proteus* nur in Mischfloren eine Bedeutung zukommen. Für gram-negative Keime insgesamt nennt eine Quelle 23% - 25% (112).

Bei *Staph. aureus* liegt die Infektionsquote mit 20% niedriger als die in der gleichen Publikation für gram-negative Keime genannte Quote von 40% (184). Eine andere Studie gibt jedoch für *Staph. aureus* eine Infektionsrate von 62% an (360).

Das Spektrum der hier erwähnten Keime unterscheidet sich von den in Normalflora gefundenen Keimen erheblich, schon ein Indiz für die veränderte Rolle von *Staph. aureus* und gram-negativen Keimen im Krankenhaus. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach der Virulenz der genannten Keime. Sie wird unterschiedlich eingeschätzt (126, 227). Vor allem die konstatierte Virulenzsteigerung durch Selektion resistenter Keime (132, 156) läßt sich in dieser kausalen Verknüpfung nicht aufrechterhalten. Eingehendere Untersuchungen zeigen nämlich eher eine Virulenzeinbuße von R-Faktoren bzw. Plasmide tragenden Bakterien, die sich daraus erklärt, daß die beschränkte Eiweißsynthesefähigkeit der Bakterienzelle zusätzlich beansprucht wird durch genetisches Material, die Syntheserate der für die Virulenz verantwortlichen Enzyme also sinkt. Die Koppelung von Resistenz- und Virulenz-

faktoren auf übertragbarem genetischen Material soll sehr selten sein (180, 181).

Manche Autoren sehen in der zunehmenden Häufigkeit von Infektionen mit früher als apathogen geltenden Keimen eine Virulenzzunahme (7, 187), andere verneinen dies und machen eher die Veränderung im Patientengut und Therapiemöglichkeiten verantwortlich (91, 256, 269, 384).

4.2 Änderung der Keimverteilung

Zum Vergleich unserer Ergebnisse mit ähnlichen Untersuchungen von Keimspektren wurden die in der Übersicht der Literatur in Tabelle 1 angeführten Untersuchungsergebnisse der von uns gewählten Methodik in der Weise angepaßt, daß wir die in den Arbeiten genannten absoluten Zahlen in relative Häufigkeiten des aus allen angeführten Keimen gebildeten Spektrums umrechneten. Teilweise war dazu eine vorausgehende Ermittlung der absoluten Häufigkeiten aus relativen Angaben notwendig, wenn diese sich auf Patientenkollektive oder Sputumproben bezogen. Dieses Verfahren ist aufgrund der Unkenntnis des Gesamtablaufs der einzelnen Untersuchungen sicherlich problematisch. Angesichts der Tatsache aber, daß in nur 10 von 53 hier anzuführenden Arbeiten die genannten Häufigkeiten auf der auch von uns gewählten methodischen Basis ermittelt wurden, erscheint uns das Vorgehen der einzige Weg, unsere Ergebnisse in etwa in Beziehung zu setzen zu denen anderer Autoren. Tabelle 20 gibt eine chronologisch geordnete Übersicht der Studien über das Keimspektrum der Atemwege bzw. Erregerspektrum respiratorischer Infekte bei hospitalisierten Patienten. Die bei Intubation bzw. Tracheotomie gefundenen Spektren werden gesondert diskutiert, siehe Abschnitt 4.4, Tabelle 23.

TAB. 20: Modifizierte Übersicht der Literatur
(Vergleiche TAB. 1) In der Spalte
Abteilung/Anzahl findet sich der je-
weilige Ursprungsort des Materials der
Studie und die Gesamtzahl der Keime,
in der Spalte Umrechnung unsere Vor-
gehensweise bei der Ermittlung der
relativen Häufigkeiten des Gesamt-
spektrums.

(Pn) = Pneumonie
(o.Pn) = ohne Pneumonie
(Lu) = Lunge
(Br) = Bronchus, Trachea
u. = unberücksichtigt
/ = nicht erwähnt

Autor	Jahr/Ort	Abtei- lung/ Anzahl	Um- rech- nung	Coli	Pseu- domo- nas	KES- Grup- pe	Pro- teus	Staph. au- reus	Ente- ro- kokken	Strep- to- kokken	Pneu- mo- kokken	Can- dida	and- ere Keime
				%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Kneeland, Y.; et al. (171)	1956-58 USA	alle Abt. n=222 (Pn) n=140 (o. Pn)	umger. in %	9	12	12	10	25	14	5	/	11	2
Carpenter, H.M.; et al. (46)	1955-60 USA	alle Abt. 2033 Autopsien	Orig. ang.	9	4	13	9	20	20	13	/	10	2
				16,7	8,1	20,1	7,5	11,7	1,5	6,6	1,2	0,8	25,7
Mössner, G. (237)	1957-63 Frei- burg	alle Abt. n=4527	Orig. ang.	24,2	3,2	/	6,4	26,4	15,2	2,8	2,3	/	14,9
Publ. Health Lab. Service (281)	1961-62 England	alle Abt. n=325	umger. in %	29	3	4	11	37	/	/	9	/	7
Sadony, V.; et al. (311)	1964-65 Düssel- dorf	alle Abt. n=107 (Lu) n=163 (Br)	umger. in %	u.	5	17	u.	56	u.	8	11	3	/
				u.	5	9	u.	55	u.	17	6	6	/
Eickhoff, T.C.; et al. (69)	1965-66 USA	alle Abt. n=212 (Pn)	Orig. ang.	5	12	8	9	21	incl.	12	17	/	16
Thoburn, R.; et al. (354)	1965-66 USA	alle Abt. n=85 (Pn)	Orig. ang.	3,5	9,4	13	1,2	13	2,3	/	13	/	44,6
Rose, H.-D.; et al. (305)	1965-68 USA	alle Abt. n=58 (Pn)	umger. in %	12	34	39	12	u.	u.	u.	u.	u.	2

TAB. 20 (Fortsetzung)

Autor	Jahr/Ort	Abtei- lung/ Anzahl	Um- rech- nung	Coli %	Pseu- domo- nas %	KES- Grup- pe %	Pro- teus %	Staph. au- reus %	Ente- ro- kokken %	Strep- to- kokken %	Pneu- mo- kokken %	Can- dida %	ande- re Keime %
Mays, B.B.; et al. (214)	1967 USA	alle Abt. n=608 n= 46(Pn)	umger. in %	20 13	17 33	16 20	4 4	11 7	8 7	15 9	1 0	2 4	6 3
Gardner, P.; et al. (96)	1967 USA	alle Abt. n=339	umger. in %	12	34	41	3	u.	u.	u.	u.	u.	10
Naumann, P.; et al. (244)	1967 Hamburg	chir. Intens. n=156	umger. in %	30	15	/	12	13	7	10	9	3	/
Puppel, H.; et al. (286)	1967-68 Marburg	alle Abt. n=3914	umger. von % Proben auf %	13,3	4,4	16,8	7,0	11,6	0	0,8	6,5	23,2	16,4
Tillotson, J.; et al. (360)	1968 USA	Infek- tionsabt. n= 182 n= 24(Pn)	umger. in %	13 8	3 13	36 29	12 17	17 33	/ /	1 0	1 0	/ /	16 0
Griebble, H.G.; et al. (113)	1968 USA	Pneumolo- gie n=453	Orig. ang.	15,4	23,6	12,3	6,1	12,3	1,1	4,4	22,2	/	2,2
Johanson, W.G.; et al. (146)	1969 USA	Orthop./ Innere n=122	umger. in %	17	16	52	7	u.	u.	u.	u.	u.	8
Graybill, J.R.; et al. (108)	1968-70 USA	alle Abt. n=150(Pn)	umger. in %	5	30	32	3	4	/	5	16	/	5

TAB. 2o (Fortsetzung)

Autor	Jahr/Ort	Abtei- lung/ Anzahl	Um- rech- nung	Coli %	Pseu- domo- nas %	KES- Grup- pe %	Pro- teus %	Staph. au- reus %	Ente- ro- kokken %	Strep- to- kokken %	Pneu- mo- kokken %	Can- dida %	ande- re Keime %
Lorian, V.; et al. (197)	1970 USA	alle Abt. n= 54 (Pn)	umger. in %	11	9	44	7	15	0	4	6	4	/
Johanson, W.G.; et al. (147)	1970-71 USA	innere Intens. n=168	umger. in %	14	18	53	7	u.	u.	u.	u.	u.	6
Rosendorf, L.L.; et al. (306)	1969-72 USA	chir. Intens. n=31 (Pn)	umger. in %	10	32	35	0	10	/	/	/	10	3
Northey, D.; et al. (249)	keine Ang. USA	chir. Intens. n=83 (o.Pn)	umger. in %	12	16	53	12	6	/	/	/	1	/
Hofmann, W.; et al. (132)	1972-73 Heidel- berg	Intensiv- abt. n=130 (Br) n= 85 (Lu)	umger. in %	12 19	8 6	26 22	21 25	11 12	/	15 15	/	2 0	5 1

In analoger Weise sind in Tabelle 21 die wenigen Vergleichsstudien von unterschiedlichen Zeiträumen zusammengefaßt,

TAB. 21: Vergleichsstudien, modifizierte Übersicht
 (Vergleiche Tabellen 1 und 20)

Anmerkung: Eine Arbeit (226) erwies sich insofern als problematisch, da sie keine Angaben über Art und Umfang des Materials enthält. Wir geben die im Text bestätigten Häufigkeiten unterstrichen wieder, dazu werden die zur Veränderung der Keimverteilung gemachten Angaben aufgeführt.

Erläuterungen: siehe TAB. 20

- 2-f. = Verdoppelung
- 4-f. = Vervierfachung
- 5-f. = Verfünffachung

In dem insgesamt uneinheitlichen Bild lassen sich doch für viele Keime deutliche Tendenzen feststellen.

Für *Staph. aureus* trifft das in besonderem Maße zu. Bis auf eine Arbeit (46), die *Staph. aureus* mit 11,7% als dritthäufigsten Keim darstellt, werden zwischen 1956 und 1965/66 bei allen Autoren Häufigkeiten zwischen 20% und 40% gefunden, bei den meisten Häufigkeiten zwischen 20% und 26% (3, 69, 171, 237, 297, 311). *Staph. aureus* ist der meistgefundene Keim in diesem Zeitraum. Für den Zeitraum 1965/66 gibt eine Arbeit (354) eine Häufigkeit von nur 13% an, damit muß sich *Staph. aureus* den Platz des wichtigsten Keimes mit zwei Konkurrenten teilen. Seit 1967 wird er endgültig zurückgedrängt und liegt mit Häufigkeiten von 4% - 17% an zweiter bis sechster Stelle der Häufigkeitsrangfolge, zumeist zwischen 10% und 15% an vierter bis fünfter Stelle (3, 65, 108, 113, 132, 147, 197, 214, 244, 249, 286, 297, 298, 306, 360). Zwei Ausnahmen finden sich bei jeweils sehr kleinen Kollektiven von nosokomialen Pneumonien, die in bis zu 33% *Staph. aureus* zeigen (1, 12, 218, 360). In den übrigen Arbeiten über klinisch manifeste Hospitalinfektionen findet sich diese Tendenz nicht, ebenso scheint es keine Rolle zu spielen, ob die Untersuchung am Material einer ganzen Klinik oder einer Intensivabteilung erfolgte. In Europa und den USA besteht die gleiche Tendenz. Unser Ergebnis, die Abnahme bei *Staph. aureus* von 20,8% auf 12,5% (siehe Tabellen 3 und 4) entspricht in Größenordnung und Tendenz also durchaus den Angaben in der Literatur, die große Übereinstimmung mit der von Aldag, U.E.T.U.H.R. angefertigten Vergleichsstudie bakteriologischer Befunde der Jahre 1958 und 1968 aus allen Abteilungen mehrerer Kliniken (3) verdient insofern besondere Beachtung, als unser Material einer Abteilung der dort angeführten Kliniken entstammt.

Enterokokken (*Strept. faecalis* oder *Strept. Gruppe D*) werden offensichtlich nicht in allen Untersuchungen berücksichtigt. Soweit geschehen, lassen sich in gleichen Zeit-

räumen große Unterschiede in der Häufigkeit des Vorkommens feststellen. Im Zeitraum 1955 bis 1965 finden sich Angaben von 1,5% bis zu 20% (3, 46, 171, 237, 297), 1966 bis 1973 von 0% bis 8% (1, 3, 12, 113, 214, 218, 244, 354). Die Arbeiten ohne Erwähnung der Enterokokken liegen bis auf eine im späteren Zeitraum, außer in den Vergleichsstudien werden Enterokokken seit 1970 nicht mehr ausdrücklich berücksichtigt. Nach Aldag, U.E.T.U.H.R. (3) ist ein Rückgang von 2,8% auf 0,9% zu verzeichnen, eine andere Arbeit (297) findet jedoch eine Zunahme von 5% auf 7% im etwa gleichen Zeitraum. Unser Ergebnis mit einem Rückgang der Enterokokken von 5,7% auf 1,6% (Tabellen 3 und 4) liegt in der aus dem überwiegenden Teil der Literatur zu interpretierenden Tendenz, die jedoch in einigen Arbeiten nicht bestätigt werden kann (65, 218, 297).

Die Angaben über Streptokokken zeigen ebenfalls große Unterschiede, die Klassifizierung ist uneinheitlich. Einmal werden Enterokokken ausdrücklich mit einbezogen (69), einmal bleibt eine solche Trennung unerwähnt (132), in allen anderen Arbeiten werden Streptokokken ohne Enterokokken aufgeführt. Die Streptokokken werden teils nicht weiter differenziert (3, 65, 132, 311), teils erfolgt eine Einteilung in verschiedene Untergruppen, jedoch in sehr unterschiedlicher Weise und unter wechselnder Nomenklatur. Die meisten Autoren verzichten auf eine Angabe zur Methodik der bakteriologischen Differenzierung. Faßt man die nach dem Hämolysevermögen klassifizierten Streptokokken zusammen, ergeben sich folgende Häufigkeiten: hämolyisierende Strept. 0% - 9% (1, 67, 218, 237, 244), Beta-hämol. Strept. 0% - 5% (108, 113, 197, 214) bzw. Strept. pyogenes 0,8% - 1,1% (46, 286, 360), alpha-hämol. Strept. 2% - 11% (171, 197, 214) bzw. Strept. viridans 5% und 5,5% (46, 244). Ohne nähere Bezeichnung finden sich Streptokokken in 8% - 17% (3, 65, 69, 132, 311).

Die Literaturübersicht läßt weder für die Gesamtheit noch einzelne Gruppen einen Schluß über Rückgang oder Zunahme von Streptokokken zu, lediglich aus der erwähnten Untersuchung

von Aldag, U.E.T.U.H.R. (3) läßt sich ein Rückgang aller Streptokokken (außer Enterokokken) von 17,0% auf 8,5% ermitteln. Diese Tendenz ist auch in unseren Ergebnissen zu konstatieren, wir finden eine Abnahme der Streptokokken von 12% auf 7,5%. (Tabelle 4)

Die von uns für die nach dem Hämolysevermögen differenzierten Streptokokken gefundenen Häufigkeiten decken sich größenordnungsmäßig mit den im Schrifttum angegebenen Zahlen, das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Gruppen (Abnahme von beta-hämolysierenden und vergrünenden Streptokokken bei gleicher Häufigkeit von alpha-hämolysierenden Streptokokken) hat in der Literatur keine Vergleichsmöglichkeit (Tabelle 3).

Pneumokokken, in manchen Untersuchungen gar nicht erwähnt (65, 132, 171, 249, 306, 366), werden ansonsten mit Häufigkeiten von 0% - 22,2% angegeben (Literaturangaben siehe Tabellen 20, 21). Dabei ist weder nach Zeitpunkt, noch nach berücksichtigter Abteilung, noch nach der Unterscheidung des Materials (in Untersuchungen über nosokomiale Pneumonieerreger im Gegensatz zu bakteriologischen Arbeiten über die Flora des Respirationstraktes) irgendeine Tendenz erkennbar. In den Vergleichsstudien ist sowohl bei Aldag, U.E.T.U.H.R. (3) als auch bei den Autoren des 'Boston City Hospital' (1, 12, 218) eine Abnahme der Häufigkeit festzustellen, ein Ergebnis, welches im Gegensatz steht zu der von uns festgestellten Zunahme der Pneumokokken von 7,0% auf 12,5% (Tabellen 3, 4.).

Bei den Enterobacteriaceae, in unserem Zusammenhang bei Coli und Keimen der KES-Gruppe, wird in der Literatur aufgrund verschiedener Taxonomien eine unterschiedliche Nomenklatur benutzt. Teilweise wird im Zusammenhang mit Coli nur der Gattungsname *Escherichia* gebraucht (132, 146) oder von "Coliformen" berichtet (113, 237), einmal auch *E.coli* und "Coliforme" zusammengefaßt (244), meist jedoch findet sich die Angabe *E.coli*. In zwei der Arbeiten, die

"Coliforme" erwähnen (237, 244), werden Keime der KES-Gruppe nicht genannt. Es ist anzunehmen, daß sie hier mit zur hohen Isolierungsrate der "Coliformen" beitragen. Diese Unterschiede sind sicher auf die in der Routinediagnostik bestehende Schwierigkeit zurückzuführen, ohne ausgedehnte biochemische Differenzierung eine Aussage treffen zu müssen. Die Folge ist die Schaffung von Gruppen z.B. lediglich nach den Kriterien der Lactosespaltung (Endoagar), das "Coliforme" und "Paracoli" trennt. Da aber zu *Escherichia* oder *Enterobacter* auch Lactose-negative Stämme gehören, ist die Trennung nicht immer exakt. Es sei deshalb hier auf die hohen Quoten von "Paracoli" in einigen Arbeiten hingewiesen, von denen die Mehrzahl sehr niedrige Raten für *E.coli* angibt (46, 69, 354). Über die im folgenden einheitlich "Coli" genannten Keime finden sich bei allen Autoren Angaben, die Schwankungsbreite der Häufigkeiten liegt zwischen 3,5% und 30% aller Keime, bei Nichtberücksichtigung der Extremwerte (hohe Werte: 237, 244, 281; niedrige Werte: 69, 108, 354 - Vergleiche mit Literaturangaben zur Diskussion der Taxonomie) bleibt ein Bereich von 10% - 20%. In der Relation zur Häufigkeit anderer Keime liegt Coli damit an 1. - 4. Stelle, meist an 2. oder 3. Stelle, wobei die Arbeiten, die Coli als häufigsten Keim zeigen, alle älteren Datums sind (Literaturangaben siehe Tabellen 20, 21).

Es läßt sich in keiner Hinsicht eine Tendenz ermitteln, auch die Vergleichsuntersuchungen verzeichnen keine Häufigkeitsänderung. In dieser Hinsicht ist eine gute Übereinstimmung unserer Ergebnisse, auch größenordnungsmäßig, festzustellen. Überraschend und ohne Parallele in der Literatur ist unsere Feststellung, daß Coli im Zeitraum 1972/73 der am häufigsten isolierte Keim ist, sogar trotz geringfügiger Häufigkeitsabnahme von 19% auf 17,7%. (Tabelle 4)

Die *Klebsiella*/*Enterobacter* Gruppe, zu der in der Literatur oft, entsprechend der Taxonomie von Ewing et al. (72), die Gattung *Serratia* hinzugefügt wird, soll hier einheitlich

als KES-Gruppe dargestellt werden. Die bei der bakteriologischen Befundung unseres Materials nur aufgrund des kulturellen Verhaltens vorgenommene Differenzierung von *Klebsiella pneumoniae* und *Enterobacter* (früher *Aerobacter*) *aerogenes* läßt sich nach eingehendem Studium der diesen Problemkreis berücksichtigenden Arbeiten nicht aufrecht erhalten (72, 93, 268, 278, 310, 311, 344, 373). Selbst hier herrscht große taxonomische Unsicherheit, und eine Einteilung wird nur aufgrund biochemischer oder serologischer Kriterien vorgenommen. Nach quantitativen Analysen entfallen in klinischen Sputumproben etwa 80% der *Klebsiellae* auf die Gattung *Klebsiella*, 10% auf *Enterobacter* und 10% auf *Serratia* (93, 96, 344).

Um einen angemessenen Vergleich mit anderen Autoren zu ermöglichen, wird in der tabellarischen Literaturübersicht (Tabellen 20, 21) jeweils die Gesamtheit der in einer Arbeit genannten Häufigkeiten für Keime der KES-Gruppe berücksichtigt, auch wenn darin eine Differenzierung in Gattungen bzw. Arten erfolgte. Das sich so ergebende Bild ist eindeutig. Die Keime der KES-Gruppe erfahren innerhalb des durch die Literatur abgedeckten Zeitraumes eine deutliche Häufigkeitszunahme. Es zeigt sich ein wesentlicher Unterschied zwischen Arbeiten aus Europa und solchen aus USA. In letzteren finden sich bis 1967 zu 8% - 20%, ab 1968 zu 12% - 55% Keime der KES-Gruppe. Damit rücken sie in der Häufigkeitsskala vom 2. - 3. auf den 1. Platz des Keimspektrums vor (Literaturangaben siehe Tabellen 20, 21). Im europäischen Raum werden sie im Zeitraum bis 1967 entweder gar nicht genannt (237, 244; vergleiche mit Literaturangaben zur Diskussion der Taxonomie bei *Coli*) oder finden sich nur in kleiner Zahl von 1,5% - etwa 4% des Keimspektrums (3, 226, 281). Ab 1968 nimmt die Häufigkeit der KES-Gruppe auch hier zu und erreicht Anteile von 3,5% bis zu 26% (3, 65, 132, 226). Die von uns registrierte Zunahme von 3,2% auf 8,7% (Tabelle 4) nimmt sich demgegenüber geringer aus, liegt jedoch über den bei Aldag, U.E.T.U.H.R. (3) ermittelten Werten, was allerdings Folge des bei uns später liegenden zweiten

Vergleichszeitraumes sein kann. In der Rangfolge steigt die Gruppe bei uns vom 9. auf den 6. Platz, erreicht also bei weitem nicht den Stellenwert (1. - 2. Stelle), der in anderen Untersuchungen ermittelt wird (65, 132, 226, 286).

Die Literaturangaben über *Pseudomonas* sind wiederum sehr uneinheitlich. Für die USA ist eine Zunahme ab 1967/68 wahrscheinlich, für den europäischen Raum ist sie sicher anzunehmen, wenn sich auch in beiden Bereichen im Zeitabschnitt 1967/68 Überschneidungen ergeben. Die Untersuchungen aus den USA zeigen bis 1966 (46, 69, 171, 354) und noch einmal 1968 (360) relative Häufigkeiten von 3% - 13%, dabei sind die höheren Angaben (über 8,1%) ausnahmslos auf Erreger manifester Pneumonien zu beziehen. Mit Ausnahme der genannten Arbeit lassen ab 1967 alle anderen Untersuchungen einen erhöhten Anteil an *Pseudomonaden* erkennen, schwankend zwischen 9% und 33%, wobei auch hier wieder die höheren Angaben (über 24%) Erreger manifester Pneumonien betreffen (108, 113, 197, 214, 249, 306). Die aus dem 'Boston City Hospital' mitgeteilten, auf kleinen Kollektiven beruhenden Zahlen zeigen keine Entwicklung und liegen vergleichsweise niedrig (1, 12, 218). Die wenigen Berichte aus Europa geben vor 1967 und einmal für den Zeitraum 1967/68 Häufigkeiten von 2,4% bis 5% an, ansonsten werden für 1967 und später Anteile zwischen 3,1% und 22% gefunden. In der Rangskala liegt *Pseudomonas* damit im Vergleich zum früheren Zeitraum an höherer Stelle. Es zeigt sich in den Vergleichsuntersuchungen bei Aldag, U.E.T.U.H.R. (3) ein Zuwachs von 2,4% auf nur 3,1% (1958 : 1968), in einer anderen Arbeit (298) dagegen ein solcher von 4% auf 15% (1951-1961 : 1971 bzw. 1972), eine dritte Arbeit (226) weist eine Zunahme um das fünffache auf (1960 : 1970), eine Arbeit (65) zeigt jedoch eine geringfügige Abnahme (1967/68 : 1969).

In den genannten Arbeiten wird überwiegend die Species *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Pyocyaneus* genannt, häufig lediglich *Pseudomonas* erwähnt, nur einmal werden aus dem Genus *Pseudomonas* zwei Species und eine Restgruppe auf-

geführt, wobei *Pseudomonas aeruginosa* 107 von 117 Keimen stellt (96). Es erscheint uns problematisch, dem allein unsere auf *Pseud. aeruginosa* lautenden bakteriologischen Befunde gegenüberzustellen, die einen Zuwachs von 7,7% auf 14,3% aufweisen. Da das die Befunde erhebende Medizinisch-untersuchungsamt aufgrund des großen Materialanfalles lediglich eine kulturelle Differenzierung vornehmen kann, schließt die Gruppe der Farbstoffbildner sicher atypisch wachsende *Pseud. aeruginosa* ein. Wenn wir beide Gruppen zu *Pseudomonas* zusammenfassen, ergibt sich nur noch ein Anstieg von 11,1% auf 14,7%. Beide Zuwachsraten und auch die Größenordnungen liegen in etwa innerhalb des in der Literatur angegebenen Rahmens, für den europäischen Raum im oberen Bereich und eindeutig über den von Aldag, U.E.T.U.H.R. (3) angegebenen Werten (Vergleiche Tabellen 3, 4).

Was bei fast allen bisher besprochenen Keimen bemerkt werden mußte, gilt auch für die Gattung *Proteus*; die Häufigkeitsangaben der verschiedenen Untersucher sind sehr uneinheitlich (bei einer selten vorgenommenen Differenzierung wurden die einzelnen *Proteus*-Species zusammengefaßt). Unabhängig von zeitlichen oder geographischen Räumen und der Art des Materials wechselt das Vorkommen zwischen 0% und 25% Anteil am gesamten Keimspektrum, bei Vernachlässigung von jeweils drei extremen Werten zwischen 3,5% und 13%. Das entspricht einem Rangplatz zwischen 3 und 8 (Literaturangaben siehe Tabellen 20, 23). In den Vergleichsuntersuchungen aus dem deutschsprachigen Raum zeigt sich dagegen eine Zunahme von *Proteus*, bei Aldag, U.E.T.U.H.R. (3) von 3,5% auf 4,9%, bei anderen Autoren von 3% auf 10% (298) bzw. auf das vierfache (226). Unser Ergebnis, eine geringfügige Abnahme von 5,2% auf 3,6% liegt nicht in dieser Linie, die von uns für *Proteus* ermittelten Häufigkeiten sind vergleichsweise niedrig. (Vergleiche Tabellen 3, 4).

Nur bei 11 Untersuchungen finden sich Angaben über das Vorkommen von *Candida*, speziell *Candida albicans*. Die Häufigkeit liegt im allgemeinen zwischen 1% und 11% (Literatur-

angaben siehe Tabellen 20, 21), einmal bei 23% (286). Bei Aldag, U.E.T.U.H.R. (3) zeigt sich eine Zunahme von 13% auf 36%. Diese Tendenz, die sich durch andere Arbeiten nicht bestätigen läßt, findet sich auch in unseren Ergebnissen, wenn auch in geringerer Ausprägung (Zunahme von 7,9% auf 16,3%; vergleiche Tabellen 3, 4, 5).

Schließlich soll auch die heterogen zusammengesetzte Gruppe der "anderen Keime" besprochen werden. In 21 Arbeiten wurden über die bisher erwähnten Keime hinaus weitere Keimarten genannt. Noch einmal hingewiesen werden soll auf die hohen Quoten von "Paracoli" (7% - 13,8%) in einigen Arbeiten (46, 69, 354). In 11 Arbeiten findet sich *Hämophilus influenzae* mit Häufigkeiten von 0,6% bis 12,6%, meist um 5%. Insgesamt ist keine Tendenz erkennbar, lediglich bei Aldag, U.E.T.U.H.R. (3) errechnet sich ein Rückgang von 6,1% auf 3,3%.

Staph. albus wird viermal mit Häufigkeiten von 1,3% - 4% registriert, Meningokokken gar nicht. Im übrigen werden an gram-positiven Keimen aerobe Sporenbildner, Diphteroide und anhämolysierende Streptokokken genannt, an gram-negativen Keimen *Herellea*, *Citrobacter*, *Alcaligenes faecalis*, *Neisserien*, *Mima*, *Flavobacterium* und einige andere. Nur einmal finden sich Angaben über andere Pilze als *Candida*. Die Häufigkeiten aller hier aufgezählten Keime sind gering.

Im Vergleich zeigen unsere Ergebnisse eine niedrige Quote für *Hämophilus* (jeweils 2,2%), ansonsten aber keine Ungewöhnlichkeiten. Aus den Problemen der Routinediagnostik resultiert sicherlich auch das Fehlen von nicht-fermentativen Keimen wie *Herellea*, *Alcaligenes*, *Mima* und *Flavobacterium*. Ebenso wird *Citrobacter* als fermentativer Keim am ehesten den Bakterien der Coli-Gruppe zugerechnet worden sein (Vergleiche Tabelle 3).

4.3 Die Rolle der Patienten

Die wesentliche Rolle prädisponierender Faktoren von seiten der Patienten für das Zustandekommen einer Hospitalinfektion wird allgemein konstatiert (22, 60, 74, 126, 137, 147, 205, 221, 269).

Das Geschlecht wird, sofern erwähnt, für unmaßgeblich gehalten (147, 303), einmal sollen Männer eher prädisponiert sein (279). In der Keimverteilung können wir keinen geschlechtsspezifischen Unterschied feststellen (Tabellen 7, 8).

Das Alter von Patienten erscheint oft als belastender Faktor (28, 98, 197, 252, 279, 303, 305, 311, 318, 344, 360), andere Autoren finden keinen Zusammenhang (205). Mit höherem Alter scheint die Flora der oberen Luftwege, unabhängig vom Aufenthalt im Krankenhaus, verändert. Vor allem Candida wird in diesem Zusammenhang als häufig vorkommend genannt (159, 362), in einer älteren Arbeit Staph. aureus (281). In einer Veröffentlichung wird über das gehäufte Auftreten gram-negativer Pneumonien bei älteren Patienten einer Intensivstation berichtet (345). Wir können nur ein bei älteren Patienten erheblich häufigeres Vorkommen von Candida bestätigen (Tabellen 7, 8).

Von maßgeblichster Bedeutung ist wohl das Grundleiden der Patienten. Dabei wird die von der Art unabhängige Schwere eines Leidens mit ihrer Auswirkung auf die allgemeine Abwehrlage des Organismus für wesentlich gehalten (91, 147, 303, 318). Gerade die durch gram-negative Keime verursachte Pneumonie soll begünstigt werden (52, 112, 269). In einer Vergleichsstudie bei Schwerstkranken wird Proteus und Serratia (146) ansonsten jedoch vor allem Pseudomonas (52, 256, 305, 328) gefunden. Auch Enterobacter (311) und, nach einer älteren Quelle, Staph. aureus werden erwähnt, ebenso Candida (4, 60).

Enge Beziehung zur Schwere der Grundkrankheiten besitzt in unserem Material nur der Parameter Mortalität. Die Mortalitätsraten auf Intensivstationen sind stark vom Patientengut abhängig. Die allein oder überwiegend durch Infektion herbeigeführte Sterblichkeit wird unterschiedlich beurteilt (197, 205, 303, 345). Konkrete Angaben liegen bei 10 - 15 % bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten von Intensivstationen (9, 29, 30). Genannte Erreger von Pneumonien mit hoher Letalität sind vor allem *Pseudomonas*, Letalität 54% - 80% (30, 108, 137, 168, 192, 256, 257, 345), *Coli*, Letalität 38% bzw. 70% (192, 356), wogegen andere Keime weniger hohe Raten aufweisen: *Klebsiella* 15% bzw. 30% (344, 345), *Proteus* 15% bzw. 18% (192, 256), *Staph. aureus* 20% bzw. 50% (108, 256), gram-positive Keime insgesamt 5% bzw. 22% (345, 108).

Auf diesem Hintergrund müssen auch unsere Ergebnisse gesehen werden, die bei ad exitum gekommenen Patienten alle gram-negativen Keime, vor allem *Pseudomonas*, aber auch *Staph. aureus* gehäuft zeigen (Tabellen 7, 8). Auch wenn unser Material keinen Kausalschluß zuläßt, so scheint doch nach der angeführten Literatur eine wechselseitige Abhängigkeit wahrscheinlich. Die schwerere Grundkrankheit führt zu verstärkter Besiedlung und Infektion mit typischen Hospitalkeimen, die durch diese verursachte Pneumonie wiederum kann zur fatalen Komplikation werden.

Neben der Schwere und Letalität von Grundleiden ist auch die spezifische Art des Grundleidens Gegenstand von Analysen. Für die nosokomialen Infektionen der Atemwege sind besonders die Leiden von großer Wichtigkeit, die, über eine generelle Beeinträchtigung hinaus, unmittelbar eine lokale Resistenzminderung zur Folge haben oder mittelbar über notwendige Intensivmaßnahmen wie Intubation, Tracheotomie oder Beatmung eine solche bedingen. Wohl hauptsächlich über eine Beeinflussung des alveolären Makrophagensystems werden in unmittelbarem Sinne begünstigend genannt: Lungenödem (41, 85, spez. 240, 300), Azidose (70, 112), Hypoxie (108),

Hypostase (41, 85), Schock bzw. Hypotension (28, 147, 269).

Das akute Herz- Kreislaufversagen kann demnach eine Vielzahl infektionsbegünstigender Auswirkungen haben. Unsicher ist der Grad der Prädisposition gerade zu gram-negativen Infektionen. Meist wird in den Untersuchungen methodisch so vorgegangen, daß bei einem Kollektiv von Patienten mit gram-negativen Infektionen über bestimmte, häufiger festzustellende Konstellationen berichtet wird, wobei auch das Herzversagen erwähnt wird (269, 356). Auf der anderen Seite sollen der akuten Dekompensation häufig Lungeninfekte vorausgehen, meist auf dem Boden eines chronischen Lungenleidens, die genannten Erreger sind überwiegend Pneumokokken, weniger Hämophilus (85, 221).

Die chronisch abstruktiven Lungenerkrankungen der oft alten Patienten prädisponieren durch Herabsetzung der Zilienfunktion, Verminderung des Hustenreflexes und durch bei starrem Thorax beeinträchtigte Expectorationsfunktion über eine somit herabgesetzte Clearance zur Aspirationspneumonie (28, 146, 276). Allerdings gibt es auch Autoren, die ein erhöhtes Infektrisiko bei dieser Krankheitsgruppe nicht bestätigen (303, 345). Bei akuter Exazerbation tritt die Gefährdung durch intensivtherapeutische Maßnahmen hinzu (9, 328). Auch über die Begünstigung gram-negativer Keime finden sich Angaben (112, 269, 328, 356), nach einem früheren Bericht wird Staph. aureus vermehrt gefunden (228).

Cerebrale Prozesse können über eine zentrale Atemdepression mit Hydrostase und Sekretstauung zur hypostatischen Pneumonie führen. Auch eine zentralnervöse Beeinflussung der Ziliaraktivität und des Makrophagensystems wird für möglich gehalten, was die Gefahr der Aspirationspneumonie erhöht (303). Darüber hinaus ist die Aspiration durch Dysphagie und Reduzierung der aktiven Bronchialtoilette eine bei Bewußtlosen häufige Komplikation (16, 28, 41, 42, 103), die mit der Tiefe der Bewußtlosigkeit häufiger wird (263). Während bei komatösen Prozessen eine Begünsti-

gung gram-negativer Keime erwähnt wird (147), findet sich bei Intoxikationsfällen lediglich der Hinweis auf die Häufigkeit von Aspirationspneumonien (37). Für das diabetische Koma gilt, daß durch den hohen Glukosespiegel im Sputum das Wachstum von Candida gefördert werden soll (159, 331).

Die einzige von uns gefundene Vergleichsuntersuchung am Material einer Intensivstation (147) sieht lediglich bei respiratorischen Grunderkrankungen eine deutliche Erhöhung gram-negativer Keime, bei Vergiftungsfällen werden sie unterdurchschnittlich, bei den übrigen einschließlich Herz- Kreislaufversagen mehr dem Mittel von 45% annähert gefunden.

Unsere Ergebnisse zeigen bei verschiedenen Grundleiden z.T. stark divergierende Keimhäufigkeiten. Die bis auf Intoxikationsfälle und solche von Herz- Kreislaufversagen kleinen Kollektive bedingen sicher einen Teil der Auffälligkeiten. Maßgeblich scheinen jedoch das Alter, die Schwere des Leidens (Sterblichkeit) und intensivtherapeutische Maßnahmen zu sein, worin zwischen den Grundleiden große Unterschiede bestehen. Eine Übersicht gibt Tabelle 22.

TAB. 22: Übersicht über den Zusammenhang
Grundleiden - Alter, Mortalität, Antibiotika-
und Intensivtherapie

seltener	=	<	30 %
mittel	=	40 - 60 %	
häufig	=	>	70 %

TAB. 22

Diagnosen:	Alter	Mortalität	Antibiotikatherapie	Intubation	Tracheotomie	Beatmung
Vergiftung	62% < 50 J.	8%	80%, kürzer	häufig, kurz	seltener	mittel, kurz
Herz- Kreislaufversagen	90% > 50 J.	30%	85%, länger	mittel	seltener	mittel
Neurolog. Leiden	54% < 50 J.	25%	89%, sehr lange	seltener	häufig, lang	mittel
Chron. Lungenleiden	82% > 50 J.	41%	86%, kürzer	mittel	mittel	mittel
Chir. Leiden/Traumata	53% > 50 J.	53%	88%, sehr lange	seltener	häufig, lang	mittel, lang
Sonstige	53% < 50 J.	31%	94%, kürzer	seltener	seltener	mittel, kurz

Die durchschnittliche Keimverteilung bei Vergiftungsfällen und der Gruppe "sonstige Leiden" wird so erhellt. Die Häufigkeit von Candida bei Herz- Kreislaufversagen und chronischen Lungenleiden scheint Folge der hohen Altersklassen in diesen Patientengruppen. Für die Betonung des gram-negativen Bereiches bei neurologischen und chirurgischen Leiden bzw. Traumata ist die Intensivtherapie mit lange bestehendem Tracheostoma bzw. auch langer Beatmung und hoher Mortalität bei langer Antibiotikatherapie verantwortlich zu machen. Darüber hinaus bleiben z.B. die hohen Zahlen von Coli bei chronischen Lungenleiden und von Proteus und Enterokokken bei chirurgischen Fällen bzw. Traumata unbefriedigend erklärt (Vergleiche Tabellen 7, 8).

Die Hospitalisationsdauer allein scheint keinen Einfluß auf die Häufigkeit des Auftretens gram-negativer Atemwegsinfektionen zu haben (205), erst durch das Hinzutreten eines schweren Grundleidens soll sie sich auswirken (146). Ohne diese Unterscheidung findet sich bei uns kein Zusammenhang zwischen der Liegedauer der Patienten und der Keimverteilung im Sputum (Tabellen 7, 8).

4.4 Die Rolle der Intensivtherapie

Wie die Literaturübersicht zeigt, werden intensivtherapeutische Maßnahmen von vielen Autoren als wesentlich im Hospitalismuswandel anerkannt.

Infektionen der Atemwege sollen nach Tracheotomie gehäuft vorkommen, begünstigende Faktoren sind starke Aspiration (41, 43), fehlende grobmechanische Reinigung und Befeuchtung der Atemluft, fehlender Hustenreflex, mechanische Schädigung der Trachea, Keimverschleppung durch Kanüle und vor allem Absaugkatheter bei nicht einwandfreier Absaugtechnik (9, 48, 105, 122, 130, 145, 222, 320). Die

Häufigkeit infektiöser Komplikationen bei Tracheotomie wird unterschiedlich angegeben, im Extrem finden sich Quoten von 4% und 64%, meist von 15% - 40% (9, 61, 99, 122, 148, 166, 215, 249, 303). Dabei stellen Pneumonien grob die Hälfte der Infektionen, gefolgt von Tracheobronchitiden und Wundinfektionen.

Über die Auswirkungen der endotrachealen Intubation liegen wenig Untersuchungen vor, die meisten Autoren lehnen bei Erwachsenen eine lang dauernde Intubation ab und bevorzugen die Tracheotomie. Da von den oben genannten Faktoren der lokalen Infektionsbegünstigung lediglich (bei geblocktem Tubus) die Aspiration von Material des Mund- und Rachenraumes verhindert wird (43), ist nicht mit einer wesentlich erniedrigten Rate infektiöser Komplikationen zu rechnen, zumal der Intubationsvorgang selbst eine massive Keimverschleppung in die unteren Luftwege bewirkt (21, 89, 100, 126, 147, 184, 274).

Die maschinelle Beatmung setzt Intubation oder Tracheotomie voraus, ist also mit den dadurch bedingten Komplikationsfaktoren behaftet. Dem Vorteil der Atemluftbefeuchtung zur Erhaltung der Funktion des Flimmer- und Alveolarepithels steht oft genug der Nachteil der kaum kontrollierbaren Kontamination von Wasserreservoirs durch pathogene Keime gegenüber, die dann massiv verbreitet werden (9, 11, 52, 55, 60, 73, 105, 206, 252). Die Infektionsraten sind je nach Patientengut sehr unterschiedlich. Einmal finden sich nach assistierter Beatmung chirurgischer Patienten nur in 4% Pneumonien (392), andere Autoren gehen Raten von 32% - 42% an (29, 205, 328), nach Burmeister, H.; D. Barckow, U. Humpert, K. Ibe und D. Lerche (37) tritt bei dem untersuchten Patientengut desselben Reanimationszentrums, dem auch unser Material entstammt, in fast allen Fällen von Beatmung eine Bronchopneumonie auf.

Aus der Literatur wird neben der Vermehrung infektiöser Komplikationen durch die erwähnten Intensivmaßnahmen auch

eine qualitative Auswirkung auf die Keimverteilung deutlich. Es werden, bis auf eine Ausnahme (146), vermehrt gram-negative Keime gefunden (9, 100, 101, 108, 112, 147, 269, 305), vor allem *Pseudomonas* (48, 52, 75, 108, 113, 119, 212, 249, 252, 256, 264, 274, 345, 349), an zweiter Stelle Keime der KES-Gruppe (52, 75, 108, 184, 212, 345), seltener *Proteus* und *Coli* (52, 184). Die Anwendungsdauer der Intensivmaßnahmen soll sowohl die Infektionsrate (101, 152, 249, 392), als auch den Grad der Besiedlung durch gram-negative Keime bestimmen (112, 132, 152, 184, 206, 274), jedoch finden sich auch Befunde ohne diesen Zusammenhang (205).

Eine in gleicher Weise wie in Tabelle 20 erstellte Übersicht der Untersuchungen von Keimspektren aus Trachealsekreten nach Tracheotomie (25, 31, 73, 105, 152, 166, 320, 328), Beatmung (29 und 30 (80% Tracheotomien, 132, 205 (60% Tracheotomien)) oder Intubation (60, 206) gibt Tabelle 23 wieder.

TAB. 23: Modifizierte Übersicht der Literatur,
 Keimverteilung in Trachealsekreten
 (Vergleiche Tabellen 1 und 20)

Erläuterungen: siehe TAB. 20

Int. = Intubation

Tr. = Tracheotomie

Autor	Jahr/Ort	Abteilung/ Anzahl	Umrechnung	Coli	Pseudomonas	KES-Gruppe	Proteus	Staph. aureus	Enterokokken	Streptokokken	Pneumokokken	Can-dida	andere Keime
			umger. in %	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Schmidt, K. (320)	1959 Freiburg	neurochir. Int. n=84(Tr)	umger. in %	11	/	15	10	38	26	/	/	/	/
Gotsman, M.S.; et al. (105)	1961 England	Intensiv-abt. n=29(Tr)	umger. in %	31 (incl. KES)	17	s. Coli	14	35	/	/	/	/	/
Yarington, C.T.; et al. (389)	1962-64 USA	Chir./HNO n=83(Tr)	umger. in %	1	12	6	1	29	/	/	1	2	47
Kanz, E. (151, 152) Feifel, G.; et al. (73)	1966-67 München	chir. Intens. n=226(Tr)	umger. von % Pat. auf %	13	23	25	20	8	/	/	/	/	11
Rogers, L.A.; et al. (303)	1966-67 USA	alle Abt. (Tr) n=149(Pn) n=217(o. Pn)	umger. in %	2 5	25 10	29 17	9 5	10 12	1 3	8 20	1 1	1 3	14 24
Manz, R.; et al. (205)	1966-68 München	Intensiv-abt. 678 Abstriche (60% Tr)	Orig. Ang.	46	alle and. gram-neg. 28,5%			2,2	/	3,0	0	/	20,3
Schylla, G.; et al. (328)	1966-69 Mainz	innere Intens. n=57 (Tr/Pn)	umger. in %	21	44	/	7	28	/	/	/	/	/

TAB. 23 (Fortsetzung)

Autor	Jahr/Ort	Abtei- lung/ Anzahl	Um- rech- nung	Coli	Pseu- domo- nas	KES- Grup- pe	Pro- teus	Staph.	Ente- ro- kokken	Strep- to- kokken	Pneu- mo- kokken	Can- dida	ande- re Keime
				%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Breitfellner, G.; et al. (25)	1969 Öster- reich	chir. Intens. 139 Abstr. (Tr)	umger. von % Abstr. in %	24	14	/	43	2	/	1	/	/	15
Marget, W.; et al. (206) Daschner, F. (60)	1970 München	Pädiatr. Intens. n=82(Int)	umger. von % Abstr. in %	26	33	14	9	10	alle	and. 8%	gram-pos.	/	/
Bryant, L.R.; et al. (31)	1970-71 USA	chir. Intens. n=60(Pn/ B)	umger. in %	15	25	34	10	3	/	/	7	3	3
Bryant, L.R.; et al. (29, 30)	1970-71 USA	chir. Intens. n=742 (80% Tr)	umger. in %	7	26	18	9	4	/	and. Keime	3	11	23
Hofmann, W.; et al. (132)	1972-73 Heidel- berg	Intensiv- abt. (8) n=49 (Lu) n=60 (Br)	umger. in %	12 10	22 27	32 27	24 30	4 3	/ /	2 2	/ /	/	2 2
Klastersky, J.; et al. (166)	1972-73 Belgien	neuro- chir. Int. n=138(Tr)	Orig. chir. Ang.	8,6	23,1	8,6	19,5	18,1	/	4,3	10,1	6,5	0,7

Es soll nun anhand dieser Tabelle ein Vergleich der Literatur mit der in den Tabellen 20 und 21 erstellten Übersicht versucht werden, um die Auswirkung der genannten Intensivmaßnahmen auf das Vorkommen bestimmter Keime darzustellen. Dadurch soll eine zuverlässigere Beurteilung der von uns gefundenen Ergebnisse ermöglicht werden. Als Vorbemerkung sei noch darauf hingewiesen, daß dieses Material keine Beurteilung der Frage zuläßt, inwieweit die beobachteten Veränderungen unter dem Einfluß oder der Voraussetzung einer breiten Antibiotikaawendung zustande kommen (Siehe dazu Abschnitt 3.2.5.1 und 4.6.1).

Bei Staph. aureus scheint nach den genannten Maßnahmen die Tendenz unterschiedlich. Bis ca. 1966 finden sich höhere Quoten (105, 320, 389), nach 1969 eher niedrigere Quoten von Staph. aureus im Vergleich zu Patientenkollektiven ohne derartige Intensivtherapie, die Abnahme von Staph. aureus ist also besonders ausgeprägt (25, 29, 30, 31, 60, 132, 166, 206). Besondere Beachtung verdient die Arbeit von Hofmann, W.; U. Bleyl, A. Timme, W.-W. Höpker, D. Bockelmann, H.J. Simmendinger und J. Nassal (132), wo im direkten Vergleich bei Beatmeten Staph. aureus zu 3% - 4%, bei Nichtbeatmeten zu 11% - 12% gefunden wird. Wir können in unseren Ergebnissen keinerlei Beziehung zwischen der Häufigkeit von Staph. aureus und den genannten intensivtherapeutischen Maßnahmen herstellen (Tabelle 10).

Enterokokken werden von nur zwei Autoren erwähnt (303, 320), die gefundenen Häufigkeiten liegen bei 0% - 3% bzw. 26%. Beide Arbeiten liegen im Zeitraum vor 1967. Das Auftreten von Enterokokken scheint also nicht mit Tracheotomie oder ähnlichem zu korrelieren, die Angaben liegen innerhalb der durch Tabelle 20 abgesteckten Grenzen und bestätigen auch unser Ergebnis (Tabelle 10).

Aus den wenigen Angaben über die Häufigkeit von Streptokokken nach Tracheotomie bzw. Beatmung oder Intubation läßt sich mit einer Ausnahme (303) eine Quote von 1% - 4,3% er-

mitteln (25, 60, 132, 166, 205, 206). Man muß also aus dem Vergleich mit Tabellen 20, 21 auf eine geringere Häufigkeit schließen. Das bestätigen die oben schon erwähnten Untersuchungen von Hofmann, W. et al. (132), die nach Beatmung nur noch 2% Streptokokken finden gegenüber 15% ohne vorherige Beatmung. In geringerer Ausprägung findet sich das in unseren Ergebnissen bei länger als 3 Tage beatmeten Patienten: Längere Intubation oder Tracheotomie allein führte nicht zur Reduktion des Streptokokkenanteiles (Tabelle 10).

Die nach Intensivtherapie für Pneumokokken festgestellten Anteile am Keimspektrum von 0% - 10% (29, 30, 31, 166, 205, 303, 389) liegen im Vergleich zu Zahlen bei Patienten ohne diese Therapie niedrig, auch ist die Zahl der Arbeiten ohne Erwähnung von Pneumokokken hoch (25, 60, 73, 105, 132, 151, 152, 206, 320, 328). Pneumokokken spielen im Spiegel der Publikationen bei Tracheotomie, Intubation oder Beatmung kaum eine Rolle. In unserem Material sind Pneumokokken bei allen hier beschriebenen Intensivmaßnahmen in wesentlich erniedrigter Anzahl zu finden, wenn diese drei Tage oder länger angewendet wurden (Tabelle 10).

Für Coli finden sich in der Literatur Häufigkeitsangaben von 1% - 26%, meist 10% - 20% (Literaturangaben siehe Tabelle 23). Auch bei Berücksichtigung der 8% Häufigkeit von Paracoli (73, 151, 152) ergibt sich kein anderes Bild. Damit läßt sich keine Abweichung aufgrund der Intensivtherapie konstatieren, die hier ermittelten Häufigkeiten decken sich exakt mit den bei anderen Patientengruppen gefundenen, was auch für unsere Ergebnisse gilt (Tabelle 10).

Die in Tabellen 20, 21 bei Patienten ohne Intensivtherapie konstatierte Zunahme von Keimen der KES-Gruppe ist anhand der Untersuchungen bei Intensivpatienten nicht festzustellen. Hier findet sich vielmehr von vornherein, auch im europäischen Raum, ein hoher Anteil dieser Keime, der im Zeitraum 1959 - 1967 ermittelte Bereich von 6% - 30% wird

auch später ungefähr eingehalten (Literaturangaben siehe Tabelle 23). Man muß also annehmen, daß sich die Zunahme von Keimen der KES-Gruppe auf Intensivstationen früher vollzogen hat als im übrigen Krankenhausbereich. Mit dem Vollzug dieser Entwicklung scheinen jedoch, nach der Literaturübersicht, aufgrund der angeführten Intensivtherapie keine höheren Keimzahlen für die KES-Gruppe zu resultieren. Bei Hofmann, W. et al. (132) findet sich dagegen nach Beatmung eine die Lungenflora betreffende Zunahme des Anteils von 22% auf 32%, wogegen bei den gleichen Untersuchern der Anteil von KES-Bakterien an der Trachealf flora keinen Unterschied aufweist. Wir konnten (bei im Literaturvergleich niedrigen Isolierungsraten von Klebsiella/Enterobacter) nach länger bestehender Tracheotomie und auch bei Beatmung, hier verstärkt mit längerer Dauer, nicht jedoch bei Intubation, eine Erhöhung des Anteils von Klebsiella/Enterobacter feststellen (Tabelle 10).

Daß die Keime der KES-Gruppe trotz ihres hohen Anteils bei Intensivpatienten nicht, wie etwa bei den in Tabellen 20, 21 erfaßten Allgemeinpatienten ab 1968, überwiegend die wichtigste Keimgruppe darstellen, liegt an der hervorstechenden Bedeutung von Pseudomonas. Für Pseudomonas gilt wie für die KES-Gruppe die Feststellung, daß die Häufigkeitszunahme bei den beschriebenen Kollektiven von Intensivpatienten zeitlich früher einsetzt, jedoch ist der Anteil von Pseudomonas bei Tracheotomie bzw. Intubation oder Beatmung wesentlich höher als bei Kollektiven ohne diese Eingriffe. Es zeigen sich Häufigkeiten von 10% - 46%, nach 1969 nur solche von über 22% (Literaturangaben siehe Tabelle 23). Die Publikationen aus den USA zeigen im Vergleich zu den europäischen keinen Unterschied. Die genannte Vergleichsuntersuchung (132) zeigt bei Beatmeten im Vergleich zu Unbeatmeten einen von 8% bzw. 6% auf 27% bzw. 22% erhöhten Anteil von Pseudomonas (Trachea bzw. Lunge). Auch hier stellen wir gute Übereinstimmung unserer Ergebnisse fest, die für jede Art der genannten Intensivmaßnahmen bei längerer Anwendung Pseudomonas als häufigsten Keim zeigen mit einer

Steigerung der Häufigkeit von 8% - 9% auf 18% - 21% des Keimspektrums (Tabelle 10), bzw., bei Berücksichtigung der zeitlichen Relation, auf über 30%.

Bei den Angaben über *Proteus* errechnen sich in den Untersuchungen an Intensivpatienten Häufigkeiten von 1% - 43%, bei Vernachlässigung der Extremwerte von 8% - 19,5%. Das ist durchaus mit den an anderen Kollektiven ermittelten Quoten vergleichbar. Hofmann, W. et al. (132) finden fast gleiche relative Häufigkeiten für beide Kollektive. Auch wir können keine unterschiedlichen Quoten feststellen, d.h. die Intensivtherapie scheint ohne Auswirkung auf die Häufigkeit von *Proteus* (Tabelle 10).

Ebenso scheint *Candida* unabhängig von Tracheotomie oder ähnlichen Intensivmaßnahmen. Den Veröffentlichungen sind Häufigkeiten von 0% - 11% zu entnehmen, was exakt den auch in Tabellen 20, 21 ermittelten Häufigkeiten entspricht. Die schon angeführte Vergleichsuntersuchung ermittelt kaum einen Unterschied. Bei uns wird doch, vor allem nach Tracheotomie, ein etwas geringerer Anteil von *Candida* gefunden (Tabelle 10).

Die übrigen in bakteriologischen Untersuchungen nach Intensivmaßnahmen mitgeteilten Keime sind die gleichen, auch in der Größenordnung, die auch sonst gefunden werden. Es gibt keine besonderen Häufungen von *Hämophilus*, *Staph. albus*, *Citrobacter* und nicht-fermentativen Bakterien, womit unsere Befunde übereinstimmen (Tabelle 10).

Gegenüber Tracheotomie, Intubation oder Beatmung werden andere auf Intensivstationen häufig angewendete Maßnahmen in bezug auf die Erhöhung des Risikos respiratorischer Infektionen selten genannt. Inhalationstherapie (75) und Sauerstofftherapie (203) bringen die Gefährdung durch bakterielle Kontamination, nach Magenspülung soll die Häufigkeit der Aspiration erhöht sein (130, 326). Die Sauerstofftherapie soll jedoch darüber hinaus auch durch eine Beeinträchtigung der zellulären Abwehr zur Infektion disponieren.

Welche Auswirkungen das bei Sauerstoffintoxikation induzierte interstitielle Lungenödem hat, kann nicht sicher entschieden werden (382). Es ist bemerkenswert, daß weniger die Phagozytosefähigkeit der alveolären Makrophagen gestört wird, sondern ihre Fähigkeit zur Abtötung bzw. Verdauung der Bakterien (102). Andere Untersuchungen postulieren eine sauerstoffbedingte Makrophagen-unabhängige Verminderung der bakteriellen Clearance (242).

Die Bevorzugung gram-negativer Keime wird nur einmal erwähnt, und zwar in Zusammenhang mit Inhalationstherapie (147), allerdings konnte die statistische Prüfung keine Signifikanz feststellen. Unsere Ergebnisse, die weder durch Inhalation noch Sauerstofftherapie, ebenso wenig nach Reanimation, eine signifikante Keimspektrumverschiebung zeigen, lassen sich damit in Übereinstimmung bringen. Auffällig ist die signifikante Veränderung nach Magenspülung, hier fanden wir Coli deutlich und Candida etwas weniger ausgeprägt vermindert, dagegen Streptokokken stark vermehrt, ein Spektrum also, welches für das gesamte Kollektiv der Vergiftungspatienten repräsentativ ist, und deshalb nicht allein auf die Maßnahme der Magenspülung bezogen werden darf (Tabelle 10, vergleiche Tabelle 7).

4.5 Die Rolle der Antibiotikatherapie

Über die Notwendigkeit einer gezielten Therapie bei manifesten Infektionen besteht kein Zweifel (63, 101, 119, 153, 316, 360). Die grundsätzliche Schwierigkeit einer gezielten Therapie durch die eingeschränkte Verlässlichkeit bakteriologischer Routine-Sputumuntersuchungen einschließlich der in vitro-Resistenzbestimmungen wird nicht übersehen (322). Bei Verdacht auf eine Infektion gibt es in der Frage des unmittelbaren Vorgehens unterschiedliche Ansichten. Einige Autoren halten bei den Symptomen einer Infektion die sofortige, ungezielte, ein breites Spektrum abdeckende Antibiotika-

therapie für notwendig und wollen später, falls das Ergebnis eines Antibiotogramms dieses notwendig erscheinen läßt, gegebenenfalls die Therapie umstellen (56, 63, 239). Andere Autoren legen eher ein Abwarten des eine gezielte Therapie ermöglichenden Antibiotogramms nahe (153, 238, 244). Angesichts der oft langen Dauer bis zum Vorliegen eines verwertbaren Antibiotogramms werden einmal Möglichkeiten vorgeschlagen, umfassendere epidemiologische Untersuchungen durchzuführen, in die Resistenzbestimmungen und die Entwicklung von Resistenzen einzubeziehen sind, um so die jeweils bestmögliche "ungezielte" Therapie sofort beginnen zu können (5, 25, 117, 141, 142). Zum anderen werden auch Versuche unternommen, durch neue bakteriologische Techniken die Zeiten bis zum klinisch verwertbaren Befund zu verkürzen (14, 238, 360).

Die beiden aufgezeigten Vorgehensweisen in der Therapie von Infektionen werden in der klinischen Praxis nicht dogmatisch gehandhabt werden können. Es muß im Einzelfall erwogen werden, inwieweit ein Abwarten in Frage kommt, oder ob nicht, speziell bei ohnehin vital gefährdeten Patienten, die Verzögerung der antibiotischen Therapie eine solche zusätzliche Belastung durch die sich ausbreitende Infektion mit sich bringen würde, daß auf jeden Fall der Versuch einer Therapie gerechtfertigt erscheint. Die solchen Überlegungen zugrunde liegenden prinzipiellen Anschauungen treten wesentlich deutlicher in Gegensatz zueinander bei der Diskussion über den Wert einer Antibiotikaphylaxe bei infektionsgefährdeten Patienten.

Zu den negativen Auswirkungen jeder Anwendung von Antibiotika gehören, wie in der Literaturübersicht dargestellt, die miteinander verknüpften Prozesse Resistenzentwicklung und Keimfloraveränderung. Die Keimfloraveränderungen nach Antibiotikaaanwendung sind zum einen Folge der unterschiedlichen Resistenzverhältnisse der Bakterien, zum anderen spielt die Interaktion der Keime untereinander dadurch eine Rolle, daß mit der Beseitigung bestimmter physiologischer Keime

wie alpha-häm.-Streptokokken und Neisserien das eingestellte mikroökologische Gleichgewicht vollständig zugunsten opportunistischer Keime umschlägt (23, 90, 198, 223). Demzufolge finden sich in der Literatur vor allem Berichte über die Zunahme gram-negativer Keime nach Antibiotikatherapie (7, 30, 108, 132, 147, 160, 259, 268, 305, 312, 360). Im einzelnen werden wiederum *Pseudomonas* (46, 90, 166, 171, 361, 384), Keime der KES-Gruppe (54, 90, 177, 268, 275, 280, 310, 353), *Proteus* (7, 46, 166) und *Coli* (90, 198, 268) genannt. Verringert finden sich Pneumokokken bzw. *Hä-mophilus* (339). Daneben wird in methodisch anders aufgebauten Untersuchungen bei Patientenkollektiven mit gram-negativen Atemwegsinfektionen die vorangegangene Anwendung antibiotischer Substanzen für prädisponierend gehalten (52, 100), die oben erwähnten Erreger finden sich in etwa gleicher Rangordnung: *Pseudomonas* (52, 137, 256, 305, 358), KES-Gruppe (84, 91, 224, 305), *Proteus* und *Coli* (52, 305). Nur selten läßt sich in gezielten Untersuchungen kein Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapie und Zunahme gram-negativer Keime finden (146, 171).

Auch über das gehäufte Auftreten von *Staph. aureus* wird berichtet (171, 259), speziell nach Anwendung von Penicillinen (7, 198, 223). Methicillin-resistente Staphylokokken treten nach penicillinasefesten Penicillinen häufiger auf (135, 156, 158). Eine Abnahme von *Staph. aureus* findet sich dagegen nach Gentamycin (166).

Sehr häufig sind Berichte über die Zunahme von *Candida* nach Antibiotikaanwendung (7, 30, 108, 126, 160, 223, 296, 299, 329, 330, 331). Die Ursachen der Vermehrung dieser Saprophyten werden in einer Erhöhung des Nährstoffangebotes durch Reduktion der Anzahl anderer Keime und in der Freisetzung von Nährstoffen durch Bakterienzerfall, auch im Wegfall hemmender Toxine gesehen (4, 120). Außerdem wird eine direkte Aktivierung von *Candida* bei Hemmung der natürlichen Infektoresistenz durch Antibiotika angenommen, und zwar durch Hemmung von Antikörperbildung und Phagozytose (149).

Die Ergebnisse unserer Untersuchung decken sich weitgehend mit dem resultierenden Bild. Vor allem die Abnahme der gram-positiven Normalflora bei Zunahme gram-negativer Keime (Proteus ausgenommen) nach Antibiotikatherapie ist deutlich und auch Enterokokken finden sich vermehrt. Das gilt für beide Zeiträume, also auch für die jeweils unterschiedlichen Antibiotika. Die von uns für Staph. aureus ermittelten Häufigkeiten stehen in Einklang mit Berichten der Literatur, die eine Zunahme nach Penicillinen (1. Zeitraum) und Abnahme nach Gentamycin (2. Zeitraum) zeigen.

Eine eindeutige Stütze findet diese Aussage in den Ergebnissen über bakteriologische Verläufe, die nach Antibiotikaaanwendung bei ursprünglich nachgewiesenen gram-pos. Keimen erhöhte Raten von fehlendem Nachweis und Keimwechsel zeigen (Abschnitt 3.2.5.3). Nur in einem wesentlichen Punkt besteht eine echte Abweichung von allen in verschiedensten Publikationen berichteten Ergebnissen: Candida wird bei uns nach Antibiotikatherapie seltener gefunden, ein Befund, für den sich keine Erklärung anbietet (Tabellen 14 und 15). Wir können allerdings, trotz erniedrigtem Anteil am Keimspektrum, eine signifikante Erhöhung der Quantitäten von Candida in unseren Sputumproben nachweisen, wenn Antibiotika angewendet wurden. Auch das ist durchaus eine Bestätigung der oben angeführten Mechanismen, die sich ja zunächst auf den Bereich mikroökologischer Prozesse beziehen, d.h. die Vermehrung von Candida in der jeweiligen Standortflora erklären.

Aus den angeführten Gründen erscheint vielen Autoren eine Antibiotikaprophylaxe wenig sinnvoll (54, 177, 179, 198, 280, 299, 318, 340). Auch auf Intensivabteilungen, nach Intubation, Tracheotomie oder Beatmung wird sie für gefährlich gehalten (6, 30, 60, 63, 303).

Gerade bei Patienten, die durch die Schwere ihrer Grundleiden in der Resistenz geschwächt sind, sollen Antibiotika die Besiedlung mit typischen Hospitalkeimen fördern und so die Infektion begünstigen (6, 54, 63, 177, 179, 269), der

antibiotisch abdeckende Schirm verwandelt sich in einen Trichter (60). Andere Autoren stehen der prophylaktischen Anwendung von Antibiotika positiv gegenüber (63, 112, 165, 168, 182, 300, 322, 364). Zur Vermeidung einer Infektion soll schon die Besiedlung der Atemwege verhindert werden. Da systemisch gegebene Antibiotika jedoch die dazu notwendigen Konzentrationen im Sputum nicht erreichen, wird die Inhalation antibiotischer Aerosole empfohlen (112, 165, 166, 168, 257, 321, 322). So soll die Gefahr der Resistenzentwicklung nicht gegeben sein (112). Sie wird jedoch auch hier befürchtet, ebenso ist eine Verschiebung des Keimspektrums zum gram-negativen Bereich erkennbar, so daß trotz Senkung der Infektionsraten diese Methode ein "zweiseitiges Schwert" genannt wird (166, 321).

Exaktere Studien, meist Doppelblindversuche, hatten widersprüchliche Ergebnisse:

Bei Tracheotomie:

- Gentamycin (Aerosol), Senkung der Infektionsrate von 40% auf 12% (166).
- Polymyxin (Aerosol), Senkung der Infektionsrate von 8,1% auf 4,8% (168).

Herzchirurgie, Chirurgie:

Keine Verbesserung (104, 155).

Bei Bewußtlosigkeit:

Prophylaxe steigert Infektionsrate von 20% auf 44% (259).

Bei akutem Herzversagen:

Steigerung der Infektionsrate von 8% auf 11% (260).

Neuchirurgie:

Absetzen aller Antibiotika bewirkt Senkung der Infektionsrate von 45% auf 15% (280).

Herzchirurgie:

Antibiotikaprophylaxe steigert Infektionsrate von 4,5% auf 10,5% (312).

Angesichts dieser Berichte scheint uns eine gewisse Skepsis gegenüber der prophylaktischen Gabe von Antibiotika angebracht. Auch läßt sich gegen Erfolgsberichte einwenden, daß neu eingeführte Substanzen, prophylaktisch angewendet, anfänglich positive Wirkungen haben können, langfristig gesehen jedoch die sicher einsetzende Resistenzentwicklung der Bakterien die Problematik verschärft. Für den Bereich der internistischen Intensivmedizin sei jedoch noch einmal die außerordentliche Schwierigkeit erwähnt, respiratorische Infekte exakt zu diagnostizieren, das bedeutet, in der Praxis ist die Unterscheidung von Prophylaxe und Therapie oft kaum möglich. Deshalb von vornherein sich dieser Problematik nicht zu stellen, hieße einen der wesentlichsten Faktoren der Hospitalismusentwicklung unangetastet lassen. Um zu verhindern, daß gerade bei schwerstkranken, ohnehin vom Ausfall vitaler Funktionen bedrohten oder schon betroffenen Patienten durch falschen Einsatz sonst so wirksamer Waffen das Ziel des ärztlichen Handelns in sein Gegenteil verkehrt wird, halten wir auf diesem Gebiet weitere exakte, statistisch gesicherte Untersuchungen für dringend notwendig. Deren Ziel müßte einmal die Erarbeitung praktisch verwertbarer Kriterien zur sicheren Diagnostik von respiratorischen Infektionen bei dem Patientengut internistischer Intensivstationen sein, zum anderen müßten, auf dieser Grundlage, Vergleichsstudien die Anwendungsverfahren von Antibiotika beurteilen helfen.

4.6 Diskussion weiterer Ergebnisse

4.6.1 Veränderung der Keimverteilung im Laufe des Aufenthaltes

Die für das Überwuchern der physiologischen Flora durch Hospitalkeime notwendigen Zeitspannen liegen, vom Tag der Krankenhausaufnahme gerechnet, den meisten Untersuchungen zufolge unter 10 Tagen. In dieser Zeit wird neben der Er-

höhung der Isolationsraten von Hospitalkeimen auch der größte Teil der respiratorischen Infekte festgestellt (2, 91, 147, 228, 249, 250, 360). Das bloße Verweilen im Krankenhaus wird von einigen Autoren für nicht wesentlich gehalten, sondern eher die meist erfolgende Antibiotikatherapie (46, 84). Ein wichtiger Faktor in der beschleunigten Besiedlung der Atemwege mit gram-negativen Keimen ist die Intubation oder Tracheotomie (2, 146, 184, 249). Inwieweit die Autoinfektion durch Bakterien aus dem Stuhl eine Rolle spielt, bleibt widersprüchlich (2, 62, 146, 249, 373, 386). Auf jeden Fall scheint jedoch eine durch Hospitaleinflüsse, in erster Linie Antibiotikatherapie (der eine Besiedlung durch Hospitalkeime folgt) veränderte Darmflora ein wichtiges Keimreservoir darzustellen (62, 134, 174, 304, 332, 334, 353, 358).

Eine erhöhte Trägerrate im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes wurde für *Staph. aureus* (135, 163, 281) und *Klebsiella* (250, 275) ermittelt, in bezug auf letztere gibt es jedoch auch gegenteilige Feststellungen (344). Von *Pseudomonas* und *Coli* wird ebenfalls ein Ansteigen berichtet, in der gleichen Arbeit (250) in bezug auf *Proteus* und *Staph. aureus* keine Veränderung bemerkt. Die von uns festgestellte höhere Isolationsrate von *Pseudomonas*, *Coli*, Enterokokken und *Klebsiella/Enterobacter* jenseits des fünften Tages bei Verminderung von *Staph. aureus*, insgesamt also eine Zunahme gram-negativer Keime (Tabellen 16, 17) stimmt mit den wenigen Literaturquellen überein.

Die von uns erfaßten möglichen Ursachen dieser Veränderungen, Antibiotikatherapie und Intensivtherapie, lassen unterschiedliche Einflüsse deutlich werden. Die Zunahme von *Coli* und die Abnahme von *Staph. aureus* und Streptokokken scheinen eindeutig durch Antibiotika bedingt, die Intensivtherapie zeigt keinerlei Auswirkung. Die Zunahmen bei *Klebsiella/Enterobacter* und Enterokokken weisen sowohl bei Antibiotika- als auch bei Intensivtherapie größenordnungsmäßig dieselben Tendenzen auf, beide Faktoren scheinen also in gleichem Maße beteiligt. Die Häufigkeiten von *Pseudomonas* (Zunahme) und

Candida (Abnahme) schließlich zeigen sich durch Intensivtherapie deutlicher beeinflusst als durch Antibiotika. Durch die Überschneidung von Intensiv- und Antibiotikatherapie bei unseren Patienten (Abschnitt 3.2.4.1) ist von uns nicht beurteilbar, inwieweit bei den zuletzt genannten Veränderungen eine Addition oder ein echter Synergismus der Wirkungen vorliegt, oder ob nicht sogar die Antibiotikatherapie eine unabdingbare Voraussetzung zur Änderung der Keimverteilung im Laufe des Aufenthaltes ist.

Interessant ist auch der Vergleich mit dem in Tabelle 7 erfaßten Einfluß des Aufnahmemodus auf das Keimspektrum. Auch hier wird die Auswirkung eines vor der Aufnahme auf die Intensivabteilung erfolgten Krankenhausaufenthaltes deutlich. Ohne die Dauer im einzelnen erfaßt zu haben, und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß im 1. Zeitraum fast doppelt so häufig Verlegungen zu verzeichnen waren als im 2. Zeitraum (was zwangsläufig zu einer stärkeren Betonung des im 1. Zeitraum herrschenden Keimprofils führen muß), läßt sich eine Verschiebung zu gram-negativen Keimen feststellen.

4.6.2 Mischfloren

Die Interaktion von Keimen der Mund- und Rachenflora wird für bedeutsam in der Genese von Infektionen gehalten. In verschiedenen Publikationen wird von der Neigung einzelner Keime zum Auftreten in Mischkulturen berichtet, nicht so oft wird die qualitative Zusammensetzung von Sputummischkulturen dokumentiert, fast immer fehlt eine statistische Analyse, was eine Einordnung unserer Ergebnisse erschwert. Weder die überdurchschnittliche Tendenz zur Mischkultur bei Pseudomonas (65, 212), der KES-Gruppe (46, 65, 68, 91, 93, 212, 224, 310, 311), Coli (46) oder Candida (289), noch die zur Monokultur bei Staph. aureus (46, 65) oder Pseudomonas (113) findet sich bei uns bestätigt, dagegen ergibt sich Übereinstimmung mit Berichten über die Vorliebe von Proteus

und Enterokokken für Mischkulturen (46, 68, 108, 212).
(Siehe Tabelle 18).

Für die Regulation der physiologischen Flora der oberen Luftwege wird alpha-hämolysierenden Streptokokken wesentliche Bedeutung beigemessen. Insbesondere sollen sie das Überwuchern gram-negativer Keime (59, 90, 342, 343, 354), aber auch von *Staph. aureus* (333, 342) verhindern. Andere Untersuchungen zeigen die antibakterielle Aktivität von *Strept. viridans* bzw. *Staph. albus* gegenüber *Strept. pyogenes* und Meningokokken (57, 313). Dem entspricht der von uns festgestellte Trend, daß Streptokokken auffallend selten mit gram-negativen Keimen vergesellschaftet auftreten, dafür häufiger mit *Candida*, *Staph. aureus* und der Gruppe der "anderen Keime". Gleiches gilt unseren Ergebnissen gemäß auch für Pneumokokken, jedoch können wir dazu in der Literatur keinen Vergleich finden (Tabelle 19).

Bei den Angaben über die Zusammensetzung von Mischkulturen erwähnen die Berichte vor allem Keimkombinationen von *Pseudomonas* und KES-Gruppe (93, 212, 226), *Pseudomonas* und *Staph. aureus* (69, 135, 212), weiterhin *Staph. aureus* und KES-Gruppe (310, 311), *Pseudomonas* und *Proteus* (69), und KES-Gruppe und *Proteus* bzw. Enterokokken (93), selten dagegen soll die Kombination KES-Gruppe und *Candida* sein. Eine Antibiose wird auch angegeben zwischen *Coli* bzw. Enterokokken einerseits und *Proteus* andererseits (342). Dafür und die konstatierte Antibiose von *Staph. aureus* gegenüber *Pseudomonas* (195) gibt es bei uns keinen Anhalt. Im großen und ganzen sind die über bevorzugte Kombinationen gemachten Angaben jedoch unseren Ergebnissen konform, lediglich die Kombination *Staph. aureus* und Keime der KES-Gruppe wird von uns seltener gefunden (Tabelle 19, Abschnitt 3.2.5.2).

4.6.3 Anmerkung zu bakteriologischen Verläufen

Auf eine Diskussion der bakteriologischen Verläufe haben wir bewußt verzichtet, da sich unserer Ansicht nach in einer retrospektiven Studie eine Beziehung zu klinischen Verläufen respiratorischer Infekte ohne weitgehende Spekulationen nicht herstellen läßt. Die Einflüsse der Antibiotikatherapie werden in Abschnitt 4.5 berücksichtigt.

4.7 Interpretation der Änderung der Keimverteilung

Die Synopsis unserer Ergebnisse vor dem Hintergrund der diskutierten Literatur läßt uns jetzt einige der Ursachen der beim Vergleich der Zeiträume festgestellten Keimverteilungsänderung klarer erkennen.

Die über beide Zeiträume konstante Häufigkeit von Coli und Proteus ist Folge des Umstandes, daß weder einzelne intensivtherapeutische Maßnahmen noch patientenabhängige Faktoren von Einfluß auf das Vorkommen sind. Die Häufigkeitszunahme von Coli nach Antibiotikatherapie kann sich auf die Ergebnisse im Vergleich der Zeiträume nicht auswirken, da die Unterschiede in der Anwendung von Antibiotika zu wenig ausgeprägt sind.

Bei Pseudomonas und Klebsiella/Enterobacter ist die Häufigkeitszunahme auf vermehrte Durchführung von Intubation und Beatmung im 2. Zeitraum zurückzuführen, ebenso, auch im Sinne eines durch schwerere Grundleiden gekennzeichneten Patientenkollektivs, auf die im zweiten Zeitraum erhöhte Mortalität. Obwohl die Erhöhung der Mortalität auch auf einem im 2. Zeitraum stärkeren Anteil hoher Altersklassen beruht, ist bemerkenswert, daß sich kein Zusammenhang zwischen Alter und Vorkommen der genannten gram-negativen Keime findet. Entscheidend scheint vor allem die Schwere des Grundleidens. Daraus wird die wichtige Rolle der In-

tensivtherapie ersichtlich, der Einfluß der Antibiotikatherapie kann sich dagegen aus den oben schon genannten Gründen im Vergleich der Zeiträume nicht so stark auswirken. Nichts ausgesagt ist damit über die Möglichkeit, daß Antibiotika eine Voraussetzung zur Änderung der Keimverteilung darstellen (siehe Abschnitt 4.6.1).

Der Rückgang von Staph. aureus und Enterokokken steht nach unseren Ergebnissen in Zusammenhang mit der Veränderung der Antibiotikatherapie, d.h. den in beiden Zeiträumen verschiedenen angewendeten antibiotischen Substanzen. Während im ersten Zeitraum, bei überwiegendem Einsatz der Kombination Penicillin/Streptomycin, Staphylokokken nur gering abnehmen, Enterokokken sogar stark zunehmen, werden Staphylokokken im zweiten Zeitraum unter überwiegender Gentamycin-Therapie drastisch reduziert, Enterokokken bleiben gleich selten nachweisbar. Die Intensivtherapie hat keine Folgen. Von den patientenbezogenen Faktoren spielt hinsichtlich Staph. aureus lediglich die bei Neuaufnahmen geringere Häufigkeit eine Rolle. Die Abnahme der Verlegungen ist somit ein zusätzlicher Faktor bei der Abnahme von Staph. aureus.

Auch die Zunahme von Pneumokokken läßt sich, teilweise jedenfalls, durch die unterschiedlichen antibiotischen Substanzen erklären. Nach Gentamycin (2. Zeitraum) bleibt die ansonsten beobachtbare starke Abnahme aus, so daß im Vergleich für den zweiten Zeitraum insgesamt eine größere Anzahl von Pneumokokken resultiert, obwohl ein anderer Faktor, die Reduktion bei längerer Intensivtherapie, durch seine Verstärkung im zweiten Zeitraum gegensinnig wirken muß. Die Zunahme von Pneumokokken wird unterstützt durch die im zweiten Zeitraum größere Zahl von Neuaufnahmen und Patienten männlichen Geschlechtes, beides Faktoren, die mit höheren Anteilen dieses Keimes einhergehen.

Die Abnahme von Streptokokken und der Gruppe "andere Keime" läßt sich weder mit veränderten Patientenfaktoren noch mit einer Veränderung in der Intensiv- oder Antibiotikatherapie eindeutig begründen. Sie ist wohl am ehesten zwangsläufige

Folge der Zunahme anderer Keimgruppen, seien es nun gram-negative Bakterien oder Candida. Die nach allen Antibiotika eindeutige Reduzierung (bei entsprechender Zunahme gram-negativer Keime) wie die niedrigeren Raten bei älteren Patienten (bei entsprechender Zunahme von Candida) sprechen dafür, beide Faktoren sind im zweiten Zeitraum verstärkt.

Damit ist auch der für die Zunahme von Candida einzig wesentliche Faktor angesprochen, die im zweiten Zeitraum eindeutig stärkere Vertretung höherer Altersklassen bei unseren Patienten. Weder Antibiotika- noch Intensivtherapie noch andere, patientenabhängige Faktoren scheinen sonst eine Rolle zu spielen.

4.8 Möglichkeiten der Hospitalismusbekämpfung

Die bei Infektionskrankheiten allgemein feststellbaren Wechselbeziehungen (213) lassen sich auf den Bereich der nosokomialen Infektionen übertragen, wenn man die wichtigen Bereiche Antibiotikaaanwendung und Resistenzentwicklung ergänzt. Aus dem Gesamtkomplex Hospitalismus lassen sich danach die fünf Subsysteme Erreger, Wirt, Wirtskreis der Erreger, Übertragungsweise und Umwelt ableiten (22, 169, 213).

Im folgenden sollen solche Faktoren nähere Erwähnung finden, die einer Beeinflussung fähig sind, d.h. bei der praktischen Lösung des Hospitalismusproblems eine Rolle spielen können.

Die durch genetische Verankerung festgelegten Faktoren im Bereich "Erreger" lassen sich schwer beeinflussen. Das Prinzip von Mutation und Selektion führt zu einer allen Einflüssen gegenüber optimalen Flexibilität und ist in der Tendenz eher auf eine Steigerung der Eigenschaften Infektiosität, Kontagiosität, Virulenz etc. angelegt. Lediglich die Instabilität des genetischen Materials der Resistenz, der Phagen-transduzierten

Staphylokokkenplasmide und der konjugierbaren R-Faktoren gram-negativer Keime, schafft hier einen möglichen Anhaltspunkt: in Abwesenheit des durch Antibiotika erzeugten Selektionsdruckes kommt es zum Spontanverlust dieser Episomen. Fassen wir die Anwendung antibiotischer Substanzen als indirekte Interaktion zwischen Keimen auf, ergeben sich aus den möglichen Wirkungen - synergistisch, neutral, antagonistisch - die Ansatzpunkte zur Verbesserung des Einsatzes. Bei Berücksichtigung der Einflüsse auf das mikroökologische System einer physiologischen Schleimhautflora wäre eine Antibiose gegen alle Krankheitserreger wünschenswert, dagegen möglichst Aussparung der antagonistisch wirkenden Normalflora. Die Kontrolle der interbakteriellen Resistenzübertragung und Vermeidung der Selektion resistenter Erreger (bei Vernichtung der schützenden Normalflora) wären weitere Anforderungen an eine optimale Antibiotikatherapie, da letztlich diese Mechanismen den stetigen Wandel der Erregerspektren mit verursacht haben.

Praktisch umsetzen läßt sich all das nur durch einen auch institutionell kontrollierten Einsatz der Antibiotika, d.h. die auf die jeweilige Erregerspektrum- und Resistenzsituation abgestellte Antibiotikaaanwendungsstrategie. Eine wesentliche Verbesserung kann dabei schon die Einschränkung der Antibiotikaaanwendung durch strengere Indikationsstellung schaffen. Die Entwicklung von therapeutisch anwendbaren Substanzen zur Zerstörung von Resistenz-Episomen, die den Antibiotika einen sicheren Angriffspunkt ermöglichen, bleibt eine Aufgabe der Zukunft (74, 81). In bezug auf die Interaktion von Keimen ist darüber hinaus der Einsatz anderer antagonistischer Faktoren zu erwägen, beispielsweise künstliche Besiedlung der Schleimhäute mit apathogenen Keimen, die mögliche Krankheitserreger in ihrem Wachstum zurückdrängen. Anwendung fanden apathogene Staphylokokken und Coli (8, 74).

Im System "Wirt" ergeben sich für viele zu Hospitalinfektionen prädisponierende Faktoren geringe Manipulationsspiel-

räume, da man davon ausgehen kann, daß bei stationärer Behandlung, unabhängig von der Hospitalismusgefahr, Maßnahmen erfolgen, die Allgemeinzustand und Leistungsvermögen der Patienten verbessern. Die Zunahme extremerer Altersklassen, schwererer Grundkrankheiten etc. läßt sich nicht rückgängig machen, eher ist eine weitere Steigerung der Extreme zu erwarten. Es bleiben als Ansatzpunkt die unspezifischen und spezifischen Infektabwehrsysteme. Die unspezifischen Mechanismen allgemeiner Art und die auf zellulärer bzw. humoraler Ebene wirksamen lassen sich in praxi kaum in ausreichender Schnelligkeit aktivieren. Neben der Durchführung allgemein unterstützender Maßnahmen bleibt hier nur die Sorgfalt, in der Therapie der Grundkrankheit soweit als möglich lokale Beeinträchtigungen zu vermeiden, d.h. strenge Indikationsstellung für alle die Intaktheit von Haut und Schleimhäuten auf Dauer verletzenden Eingriffe. wie Intubation, Tracheotomie etc.

Das spezifische Abwehrsystem ermöglicht sowohl eine passive wie aktive Immunisierung, Wege, die für bestimmte Erreger bei besonders gefährdeten Patienten mit Erfolg beschritten werden. Insbesondere ist hier die aktive Immunisierung gegen *Pseudomonas* zu nennen, auch gegen *Staph. aureus* ist sie möglich. Der Nachteil dieser Verfahren liegt in der für internistische Intensivpatienten relativ langen Zeitspanne bis zum Erreichen eines ausreichend hohen Antikörperspiegels, die Nebenwirkungen sind nicht unerheblich, außerdem ist die Intaktheit des Immunsystems Vorbedingung.

Die maßgebliche Rolle lokal gebildeter Antikörper bei der Abwehr respiratorischer Infekte setzt der passiven Immunisierung Grenzen, selbst wenn das Problem der Vielfalt serologischer Gruppen bei gram-negativen Hospitalkeimen gelöst wäre (77, 81, 258, 367).

Der "Wirtskreis" läßt sich auffassen als die in einer gegebenen Patientenpopulation möglichen Infektketten unter den Gesichtspunkten Reservoir und Anzahl resistenter bzw. hochempfindlicher Patienten. Ein wesentlicher Faktor

darin ist die Dichte und Verteilung dieser Patientengruppen, entscheidend abhängig von baulichen und organisatorischen Gegebenheiten und beeinflussbar z.B. durch Schaffung von isolierten Pflegeeinheiten für infizierte Patienten etc.

Die Analyse des Systems "Übertragungsweise" offenbart eine Vielzahl verschiedener Faktoren, weil die direkte Übertragung von Hospitalinfektionen selten ist, die indirekte aber über sekundäre und tertiäre Zwischenträger unübersehbar viele Möglichkeiten bietet, sowohl über leblose Vektoren als auch über das Krankenhauspersonal. Die Tatsache, daß etwa 90% der Hospitalinfektionen durch Kontaktinfektion verbreitet werden, zeigt, wo die Schwerpunkte der Krankenhaushygiene liegen müssen. Beeinflussbar sind nahezu alle Faktoren, jedoch macht die Begrenztheit der Möglichkeiten eine Konzentration auf die wesentlichen notwendig, d.h. auf solche, die entweder quantitativ von Relevanz sind oder durch die Massivität der hervorgerufenen Keimübertragung zu schwersten Infektionen führen (106, 107).

Auch im System "Umwelt", der einzelnen Abteilung bzw. Krankenhaus, sind viele Faktoren kontrollierbar. In diesem Bereich liegt die Problematik darin, daß Maßnahmen und Entscheidungen zum Teil unter anderen Aspekten als denen der Hospitalismusbekämpfung getroffen werden müssen. Ökologische Faktoren wie bauliche Maßnahmen, technische Ausstattung, therapeutisches Instrumentarium, Personalausstattung, Bettenbelegung etc. sind eben nicht nur im Hospitalismusgeschehen von Bedeutung. Sie sind unmittelbar verknüpft mit ökonomischen und organisatorischen Gegebenheiten. Hier kommt es darauf an, den Entscheidungsträgern die notwendigen Informationen an die Hand zu geben.

Neben einer Systematisierung der Forschung, und darauf aufbauend, ist eine koordinierte Erkennungs-, Bekämpfungs- und Verhütungsstrategie zu entwickeln, die institutionell abgesichert werden muß durch Einsetzung einer Infektions-

kontrollkommission, eines Krankenhaushygienikers und weisungsbefugter Hygieneschwestern.

Beim heutigen Stand der technologischen Entwicklung ermöglicht der Einsatz der EDV eine wesentlich bessere Überwachung der Hospitalismusentwicklung. Bei geringem Aufwand im Verhältnis zur Größe des Nutzens kann die Effizienz mikrobiologischer Labors erhöht werden (261). Neben Programmen zur Fehlereliminierung bei bakteriologischen Routineuntersuchungen kann ohne großen Arbeitsaufwand eine kontinuierliche oder periodische Kontrolle von Krankenhausepidemiologie und Resistenzentwicklung durchgeführt werden (5, 117, 142, 261, 365, 366). Den einzurichtenden Infektionskontrollkommissionen wäre auf dieser Basis auch die Möglichkeit gegeben, eine sinnvolle Antibiotikaaanwendungsstrategie zu entwickeln. Darüber hinaus könnte ein solches Informationssystem dem Kliniker noch vor Erstellung von Antibiotigrammen auf Wahrscheinlichkeiten aufgebaute Therapieempfehlungen geben (141, 142, 261), später wäre sogar eine computerunterstützte Antibiotikatherapie auf der Basis der M.I.C.'s der Erreger und der individuellen Ausscheidungsquoten der Patienten durchführbar (175).

5. Zusammenfassung

Die Studie erfolgte retrospektiv am Material eines internistischen Reanimationszentrums aus den Zeiträumen 1957 bis 1962 und 1972 + 1. Quartal 1973. Es fanden sich insgesamt 1053 Keime in 904 positiven Sputumproben von 348 Patienten. Untersucht wurde die Änderung der Keimverteilung sowohl zwischen den Zeiträumen als auch im Verlauf der Hospitalisierung und ihre möglichen, im Patientenkollektiv und Intensiv- oder Antibiotikatherapie liegenden Ursachen.

Ergebnisse:

1. Die relativen Häufigkeiten von Candida, Klebsiella/Enterobacter, Pneumokokken und Pseudomonas nehmen zwischen den Zeiträumen zu, die von Staph. aureus, Streptokokken und Enterokokken ab, bei Coli und Proteus zeigen sich nur geringe Veränderungen. (Zu- und Abnahmen außer bei Pseudomonas signifikant).
2. In höheren Altersklassen wird Candida häufiger gefunden, bei neu aufgenommenen Patienten sind Pneumokokken zahlreicher, eine schwere Grundkrankheit (= Pat. ad exitum gekommen) disponiert zur Besiedlung mit gramnegativen Keimen. Das Geschlecht der Patienten und unterschiedliche Liegedauer haben keine Auswirkung. Die Art des Grundleidens wirkt sich nur indirekt über Alter, Mortalität, Intensiv- und Antibiotikatherapie aus. Das im zweiten Zeitraum höhere Alter der Patienten bedingt die Zunahme von Candida, die größere Zahl neu aufgenommener Patienten trägt zum Anstieg der Pneumokokkenhäufigkeit bei.
3. Durch Intubation, Tracheotomie und Beatmung wird vor allem Pseudomonas, geringgradig auch Klebsiella/Enterobacter vermehrt, Candida und Pneumokokken vermindert. Häufigere Intubation und Beatmung im zweiten Zeitraum erklären die Zunahme von Pseudomonas und Klebsiella/

Enterobacter, Sauerstofftherapie, Inhalation und Reanimation wirken sich auf die Keimverteilung im Sputum nicht aus.

4. Antibiotikatherapie führt zu verstärktem Auftreten von Pseudomonas, Coli, Klebsiella/Enterobacter und Enterokokken bei Abnahme aller anderen gram-positiven Keime und Candida. Da die Häufigkeit der Antibiotikaaanwendung in beiden Zeiträumen etwa gleich blieb, konnte sich dieser Faktor nicht wesentlich auswirken. Die Anwendung von Gentamycin anstelle der Kombination Penicillin/Streptomycin scheint den Rückgang von Staph. aureus und Enterokokken, auf der anderen Seite die Zunahme von Pneumokokken zu bewirken.
5. Im Verlauf des Aufenthaltes kam es zwischen 3. und 6. Tag nach Aufnahme zu einer Änderung der Keimverteilung. Die Anwendung von Antibiotika scheint allein verantwortlich für die Zunahme von Coli und Abnahme von Staph. aureus und Streptokokken, Antibiotika- und Intensivtherapie zusammen bewirken den Anstieg von Pseudomonas, Enterokokken und Klebsiella/Enterobacter, wogegen Candida hierdurch abnimmt.
6. 80 % aller Keime wurden in Mischflora gefunden, vor allem Proteus und Enterokokken. Die Zusammensetzung der Mischflora wird dargestellt.
7. Die Analyse der bakteriologischen Verläufe macht die Tendenz des Keimwechsels von gram-positiven zu gram-negativen Keimen deutlich, vor allem nach Antibiotikatherapie. Eine hohe Persistenz zeigt sich bei Staph. aureus, Pseudomonas und Proteus.

Anhand der Literatur werden Faktoren in Entstehung und Wandel nosokomialer Infektionen der Atemwege, Probleme der Diagnostik und Prophylaxe und mögliche Maßnahmen der Hospitalismusbekämpfung dargestellt.

6. Literaturverzeichnis

1. ADLER, J.L.; J.P. BURKE; M. FINLAND: Infection and Antibiotic Usage at Boston City Hospital, January 1970.
Arch. Intern. Med. 127 (1971) 460-465
2. ADLER, J.L.; J.P. BURKE; D.F. MARTINI: Proteus Infections in a General Hospital. II. Some Clinical and Epidemiological Characteristics.
Ann. Intern. Med. 75 (1971) 531-536
3. ALDAG, U.E.T.U.H.R.: Qualitative Veränderungen des bakteriologischen Spektrums. Eine Vergleichsstudie der Jahre 1959 und 1968 gemessen am Eindringungsgut eines Medizinaluntersuchungsamtes.
Diss. FU Berlin (1972)
4. ALEXANDER, M.: Candidiasis.
Med. Klin. 67 (1972) 1233-1235
5. ALEXANDER, M.K.; J. CONNIGALE; T. JOHNSON; J.R. POULTER; J. WAKEFIELD: A Data Processing System for Hospital Bacteriology.
J. Clin. Path. 23 (1970) 77-80
6. ALFORD, R.H.: Prevention of Bacterial Disease by Oral and Parenteral Antimicrobial Agents.
South. Med. J. 66 (1973) 32-40
7. ALTEMEIER, W.A.; R.P. HUMMEL; E.O. HILL; S. LEWIS: Changing Patterns in Surgical Infections.
Ann. Surg. 178 (1973) 436-445
8. ALY, R.; H.I. MAIBACH; H.R. SHINEFIELD; A. MANDEL; W.G. STRAUSS: Bacterial Interference among Strains of Staphylococcus aureus in Man.
J. Infect. Dis. 129 (1974) 720-724
9. ASMUNDSON, T.; K.H. KILBURN: Complications of Acute Respiratory Failure.
Ann. Intern. Med. 70 (1969) 487-495
10. BALCH, A.; P.E. GRIFFIN: Pseudomonas aeruginosa: Pyocine Types and Clinical Experience with Infections in a General Hospital.
Am. J. Med. Sci. 264 (1972) 233-246
11. BAMERT, P.; F. ROTH: Bakterienpropagation durch Atemluftbefeuchter.
Scheiz. med. Wschr. 104 (1974) 1856-1859

12. BARRET, F.F.; J.I. CASEY; M. FINLAND: Infections and Antibiotic Use Among Patients at Boston City Hospital, February 1967.
N. Engl. J. Med. 278 (1968) 5-9
13. BARRET-CONNOR, E.: The Nonvalue of Sputum Culture in the Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia.
Am. Rev. Resp. Dis. 103 (1971) 845-848
14. BARRY, A.L.; L.J. JOICE; A.P. ADAMS; E.J. BRENNER: Rapid Determination of Antimicrobial Susceptibility for Urgent Clinical Situations.
Am. J. clin. Pathol. 59 (1973) 693-699
15. BARTLETT, J.G.; J.E. ROSENBLATT; S.M. FINEGOLD: Percutaneous Transtracheal Aspiration in the Diagnosis of Anaerobic Pulmonary Infection.
Ann. Intern. Med. 72 (1973) 535-540
16. BARTLETT, J.G.; S.L. GORBACH; S.M. FINEGOLD: The Bacteriology of Aspiration Pneumonia.
Am. J. Med. 56 (1974) 202-207
17. BARTMANN, K.: Bakteriologische Untersuchung des Sputums bei nichttuberkulösen Erkrankungen der Atmungsorgane.
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 1680-1681
18. BENKE, A.; G. KOTRBA; W. UNGER: Infektionen der Atemwege nach Endotrachealnarkosen.
Anaesthesist 12 (1963) 312-315
19. BITTNER, R.: Antibiotika-Prophylaxe in der Chirurgie.
Berl. Ärztekammer 12 (1975) 226-231
20. BLACK, W.A.; C.M. BANNERMAN; D.A. BLACK: Carriage of Potentially Pathogenic Bacteria in the Hair.
Br. J. Surg. 61 (1974) 735-738
21. BLANC, V.F.; N. A. G. TREMBLAY: The Complications of Tracheal Intubation. A New Classification with a Review of the Literature.
Anaesth. Analg. 53 (1974) 202-213
22. BODE, F.R.; A.P. PARÉ; R.G. FRASER: Pulmonary Diseases in the Compromised Host.
Medicine 53 (1974) 255-293
23. BODEY, G.P.; B. ROSENBAUM: Effect of Prophylactic Measures on the Microbial Flora of Patients in Protected Environment Units.
Medicine 53 (1974) 209-228
24. BOTZENHART, K.: Pseudomonas aeruginosa im Inhalationsaerosol.
Anaesthesist 20 (1971) 441-442

25. BREITFELLNER, G.; R. KUCHER; F. LACKNER: Beitrag zur optimalen Organisationsform der Intensivbehandlungsstation hinsichtlich der Einschränkung von bakterieller Kontamination und Kreuzinfektion. Z. prakt. Anästh. 5 (1970) 427-442
26. BRÜHL, P.; G. SIMONIS: Probleme der chemotherapeutischen Infektionsprophylaxe in der operativen Chirurgie. Med. Welt. 22 (1971) 52-60
27. BRUMFITT, W.; M.L.N. WILLOUGHBY: An Evaluation of Sputum Examination in Chronic Bronchitis. Lancet 2 (1957) 1306-1309
28. BRÜSCHKE, G.; P. STEINBRÜCK; H.-J. DEMMIG; P. GREGORI; M. ALBERT: Die Pneumonie des alten Menschen. Dtsch. Ges. wesen 27 (1972) 728-733
29. BRYANT, L.R.; J.K. TRINKLE; K. MOBIN-UDDIN; J. BAKER; W.O. GRIFFEN: Bacterial Colonization Profile with Trachea Intubation and Mechanical Ventilation. Arch. Surg. 104 (1972) 647-651
30. BRYANT, L.R.; J.K. TRINKLE; K. MOBIN-UDDIN; W.O. GRIFFEN: Interpretation of Tracheal Cultures in Patients with Intubation and Mechanical Ventilation. Am. Surg. 38 (1972) 537-541
31. BRYANT, L.R.; K. MOBIN-UDDIN; M.L. DILLON; W.O. GRIFFEN: Misdiagnosis of Pneumonia in Patients Needing Mechanical Respiration. Arch. Surg. 106 (1973) 286-288
32. BUCHER, U.: Die Bedeutung gezielter Sputumuntersuchungen in Diagnostik und Therapie der chronischen Bronchitis. Schweiz. Med. Wschr. 87 (1957) 1469-1474
33. BUDDE, W.: Zur Therapie der abszedierenden Pseudomonaspneumonie. Med. Klin. 65 (1970) 2275-2281
34. BULGER, R.J.; J.C. SHERRIS: Decreased Incidence of Antibiotic Resistance among Staphylococcus aureus. Ann. Intern. Med. 69 (1968) 1099-1108
35. BURDON, D.W.; J.L. WHITBY: Contamination of Hospital Disinfectants with Pseudomonas Species. Brit. Med. J. 1 (1967) 153-155
36. BURKE, J. F.: Use of Preventive Antibiotics in Clinical Surgery. Am. Surg. 39 (1973) 6-12

37. BURMEISTER, H.; D. BARCKOW; U. HUMPERT; K. IBE;
D. LERCHE: Die künstliche Beatmung.
Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968) 517-522
38. BURNS, M.W.: Significance of *Pseudomonas aeruginosa*
in Sputum.
Brit. Med. J. 3 (1973) 382-383
39. BURNS, M.W.: Indirect Pathogenicity of Gram-
Negative Bacilli in the Bronchi: The Value of
Colistin Aerosol. Brit. J. Dis. Chest 68 (1974) 95-102
40. CABRERA, H.A.: An Outbreak of *Serratia marcescens*
and Its Control
Arch. Intern. Med. 123 (1969) 650-655
41. CAMERON, J.L.; G.D. ZUIDEMA: Aspiration Pneumonia.
J.A.M.A. 219 (1972) 1194-1196
42. CAMERON, J.L.; W.H. MITCHELL; G.D. ZUIDEMA: Aspira-
tion Pneumonia.
Arch. Surg. 106 (1973) 49-52
43. CAMERON, J.L.; J. REYNOLDS; G. ZUIDEMA: Aspiration
in Patients with Tracheostomies.
Surg. Gynecol. Obstet. 136 (1973) 68-70
44. CAMPBELL, D.; J.M. REID; A.B.M. TELFER; W. FITCH:
Four Years of Respiratory Intensive Care.
Brit. Med. J. 4 (1967) 255-259
45. CARGILL, J.S.: Significance of *Pseudomonas aeru-*
ginosa in Sputum.
Brit. Med. J. 3 (1973) 594-595
46. CARPENTER, H.M.; R.M. WILKINS: Autopsy Bacteriology:
Review of 2033 Cases.
Arch. Path. 77 (1964) 73-81
47. CARTWRIGHT, R.Y.; P.R. HARGRAVE: *Pseudomonas* in
Ventilators.
Lancet 1 (1970) 40
48. CASELITZ, F.-H.: Hygienische und bakteriologische
Gesichtspunkte.
in: Praxis der Intensivbehandlung Thieme Verlg.
Stuttgart, 1971
49. CATTANEO, S.M.; L.W. AYERS; C.V. MECKSTROTH:
Selective Sputum Cultures. A Bronchial Culture
Technique Using a Modified Nasotracheal Suction
Catheter with a Sterile, Inner Telescoping
Cannula.
J. Thor. Cardiovasc. Surg. 69 (1975) 152-159
50. CHRISTOL, D.; A. BURE; Y. BOUSSOUGANT; J. WITCHITZ:
Evolution de la résistance a la gentamycine.
Presse méd. 79 (1971) 467

51. CLAUSS, G.; H. EBNER: Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen.
VEB Volk und Wissen, Berlin, 1971
52. COKER, A.S.; C.E. MACKEY; C.G. COBBS: Gram-Negative Bacillus Pneumonia.
South. Med. J. 68 (1975) 260-269
53. COLQUHOUN, J.; D.M. HARRIS: Problems of Infection in an Intensive Care Unit.
Proc.R.Soc. Med. 64 (1971) 1281-1283
54. CONTE, J.E.; S.N. COHEN; B.B. ROE; R.M. ELASHOFF: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery.
Ann. Intern. Med. 76 (1972) 943-949
55. COVELLI, H.D.; J. KLEEMAN; J.E. MARTIN; W.L. LANDAU; R.L. HUGHES: Bacterial Emission From Both Vapor and Aerosol Humidifiers.
Am. Rev. Resp. Dis. 108 (1973) 698-701
56. CROFTON, J.: The Chemotherapy of Bacterial Respiratory Infections.
Am. Rev. Resp. Dis. 101 (1970) 841-859
57. CROWE, C.C.; SANDERS, W.E.; S. LONGLEY: Bacterial Interference. II. Role of the Normal Throat Flora in Prevention of Colonization by Group A Streptococcus.
J. Infect. Dis. 128 (1973) 527-532
58. DADSWELL, J.V.; D.G. PRICE: Floor Bacteria in an Intensive Care Unit.
Lancet 2 (1973) 1037
59. DALTON, H.P.; M. MUHOVICH; M.R. ESCOBAR; M.J. ALLISON: Pulmonary Infection Due to Disruption of the Pharyngeal Bacterial Flora by Antibiotics in Hamsters.
Am. J. Pathol. 76 (1974) 469-479
60. DASCHNER, F.: Nosokomiale Infektionen - der sogenannten infektiöse Hospitalismus.
Med. klin. 70 (1975) 1065-1070
61. DAVIS, H.S.; H.E. KRETCHMER; R. BRYCE-SMITH: Advantages and Complications of Tracheotomy.
J.A.M.A. 28 (1953) 1156-1159
62. DAVIS, T.J.; J.M. MATSEN: Prevalence and Characteristics of Klebsiella Species: Relation to Association with a Hospital Environment.
J. Infect. Dis. 130 (1974) 402-405
63. DISSMANN, W.; W. THIMME: Spezielle Arzneimitteltherapie.
in: Praxis der Intensivbehandlung Thieme Verlag, Stuttgart, 1971

64. DOHRMANN, R.: Hospitalismus und biomedizinische Technik aus der Sicht des Kliniklers.
Langenbecks Arch. Chir. 337 (1974) 679-683
65. ECKERT, P.; K.J. PAQUET; B. KREUTZBERG : Häufigkeit von Infektionen nach thorax chirurgischen Eingriffen durch Behandlung auf einer allgemeinen Intensiv-Station.
Thoraxchirurgie 18 (1970) 348-355
66. EDMONDSON, E.B.; J.A. REINARZ; A.K. PIERCE; J.P. SANFORD: Nebulization Equipment.
Amer. J. Dis. Child. 111 (1966) 357-360
67. EDWARDS, L.D.; A. CROSS; S. LEVIN; W. LANDAU: Outbreak of a Nosocomial Infection with a Strain of *Proteus rettgeri* Resistant to Many Antimicrobials.
Am.J. Clin. Pathol. 61 (1974) 41-46
68. EICKHOFF, T.C.; B.W. STEINHAEUSER; M. FINLAND: The Klebsiella-Enterobacter-Serratia Division. Biochemical and Serologic Characteristics and Susceptibility to Antibiotics.
Ann. Intern. Med. 65 (1966) 1163-1179
69. EICKHOFF, T.C.; P.S. BRACHMANN; J.V. BENNETT; J.F. BROWN: Surveillance of Nosocomial Infections in Community Hospitals. I. Surveillance Methods, Effectiveness and Initial Results.
J. Infect. Dis. 120 (1969) 305-316
70. EISELE, J.H.; E. GOLDSTEIN; R.W. MARTUCCI; C. EAGLE: The Influence of Acute Respiratory Acidosis on the Pulmonary Defense Mechanisms in Rats.
Am. Rev. Resp. Dis. 108 (1973) 218-223
71. EISTERER, H.; J. KRENN; R. KUCHER; K. STEINBEREITHNER: Behandlungsergebnisse der Wiener Intensivstationen 1963 bis 1969.
Wien. Klin. Wschr. 82 (1970) 853-855
72. EWING, W.H.; EDWARDS, P.R.: The Principal Divisions and Groups of Enterobacteriaceae and their Differentiation.
Int. Bull. Bact. Nomenclature Taxon. 10 (1960) 1ff.
73. FEIFEL, G.; K. LINKE; I. WEISSTHANNER; R. MANZ: Infektionsgefährdung chirurgischer Patienten durch gramnegative Keime.
Fortschr. Med. 86 (1968) 597-600
74. FEINGOLD, D.S.: Hospital-acquired Infections.
New Engl. J. Med. 283 (1970) 1384-1391
75. FEKETY, F.R.: Nosocomial Infections.
Postgrad. Med. 50 (1971) 115-119

76. FEMETY, F.R.; J. CALDWELL; D. GUMP; J.E. JOHNSON;
W. MAXSON; J. MULHOLLAND; R. THOBURN: Bacteria,
Viruses and Mycoplasmas in Acute Pneumonia in
Adults.
Am. Rev. Resp. Dis. 104 (1971) 499-507
77. FIALA, M.: A Study of the Combined Role of Viruses,
Mycoplasmas and Bacteria in Adult Pneumonia.
Am. J. Med. Sci. 257 (1969) 44-51
78. FINLAND, M.: Emergence of Antibiotic-Resistant
Bacteria.
N. Engl. J. Med. 253 (1955) 909-922, 969-978,
1019-1021
79. FINLAND, M.; W.F. JONES; M.W. BARNES: Occurrence
of Serious Bacterial Infections since Introduction
of Antibacterial Agents.
J.A.M.A. 170 (1959) 2188-2197
80. FINLAND, M.: Treatment of Pneumonia and other
Serious Infections.
N. Engl. J. Med. 263 (1960) 207-221
81. FINLAND, M.: Changing Ecology of Bacterial Infections
as Related to Antibacterial Therapy.
J. Infect. Dis. 122 (1970) 419-431
82. FINLAND, M.: Changes in Susceptibility of Selected
Pathogenic Bacteria to Widely Used Antibiotics.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 182 (1971) 5-20
83. FINLAND, M.: Changing Patterns of Susceptibility of
Common Bacterial Pathogens to Antimicrobial Agents.
Ann. Intern. Med. 76 (1972) 1009-1036
84. FINLAND, M.: Hospital-Acquired Infections: The
Problems of Methicillin-Resistant Staphylococcus
aureus and Infections with Klebsiella pneumoniae.
Am. J. Med. Sci. 264 (1972) 207-211
85. FLINT, F.J.: The Factor of Infection in Heart Failure.
Brit. Med. J. 2 (1954) 1018-1022
86. FOX, E.N.; R.H. WALDMANN; M.J. WITTNER; A.A. MAUCERI;
A. DORFMAN: Protective Study with a Group A
Streptococcal M Protein Vaccine.
J. Clin. Invest. 52 (1953) 1885-1892
87. FOY, H.M.; B. WENTWORTH; G.E. KENNY; J.M. KLOECK;
J.T. GRAYSTON: Pneumococcal Isolations from Patients
with Pneumonia and Control Subjects in a Pre-paid
Medical Care Group.
Am. Rev. Resp. Dis. 111 (1975) 595-603
88. FRANCO, J.A.; D.V. EITZMAN; H. BAER: Antibiotic Usage
and Microbial Resistance in an Intensive Care Nursery.
Am. J. Dis. Child. 126 (1973) 318-321

89. FREEMAN, G.R.: A Comparative Analysis of Endotracheal Intubation in Neonates, Children and Adults: Complications, Prevention and Treatment. Laryngoscope 82 (1972) 1385-1398
90. FREEMAN, R.; B. KING: Respiratory Tract Specimens from Intensive Care Patients. Anaesthesia 28 (1973) 527-530
91. FREITAG, V.; U. MORR-STRATHMANN; F.H. CASELITZ; P. LAWIN: Zur Bedeutung von Serratia marcescens-Infektionen auf Intensivstationen. Prakt. Anasth. 10 (1975) 119-125
92. FRITSCHKE, D.; A. SCHULZ-STÜBNER: Die derzeitige Resistenzsituation gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika und deren Entwicklungstendenzen. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 1963-1968
93. FRITSCHKE, D.; CH. SPIECKERMANN; CH. DOSTAL: Ökologisches Verhalten der Klebsiellae. Med. Klin. 67 (1972) 1246-1249
94. FROMMHOLD, W.; K. LANGEMANN; K.-J. WOLF: Die akute Klebsiellen-Pneumonie. Fortschr. Röntgenstr. 121,1 (1974) 25-34
95. GARDNER, P.; D.H. SMITH: Studies on the Epidemiology of Resistance (R) Factors. Ann. Intern. Med. 71 (1969) 1-9
96. GARDNER, P.; W.B. GRIFFIN; M.N. SWARTZ; L.J. KUNZ: Nonfermentative Gram-Negative Bacilli of Nosocomial Interest. Am. J. Med. 48 (1970) 735-749
97. GÄRTNER, H.; H. KNOTHE: Über die Bedeutung der Bronchialflora beim Gesunden und bei der chronischen Bronchitis. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966) 1577-1583
98. GIERHAKE, F.W.: Erfordernisse zeitgerechter Aseptik. Langenbecks Arch. Chir. 337 (1974) 705-710
99. GLAS, W.W.; O.J. KING; A. LUI: Complications of Tracheostomy. Arch. Surg. 85 (1962) 72-79
100. GLOVER, J.L.; L. JOLLY: Gram-Negative Colonization of the Respiratory Tract in Postoperative Patients. Am. J. Med. Sci. 261 (1971) 24-26
101. GOGOS, A.; B. HORISBERGER: Erste klinische Erfahrungen mit der parenteralen Anwendung von Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Bactrim) bei Beatmungspatienten einer Intensivstation. Schw. med. Ws. 103 (1973) 974-978

102. GOLDSTEIN, E.; W. LIPPERT; D. WARSHAUER: Pulmonary Alveolar Macrophage Defender against Bacterial Infection of the Lung.
J. Clin. Invest. 54 (1974) 519-528
103. GONZALES-C., C.L.; F.M. CALIA: Bacteriologic Flora of Aspiration-Induced Pulmonary Infections.
Arch. Intern. Med. 135 (1975) 711-714
104. GOODMAN, J.S.; W.SCHAFFNER; H.A. COLLINS; E.J. BATTERSBY; M.G. KOENIG: Infection after Cardio-vascular Surgery.
N. Engl. J. Med. 278 (1968) 117-123
105. GOTSMAN, M.S.; J.L. WHITBY: Respiratory Infection Following Tracheostomy.
Thorax 19 (1964) 89-96
106. GRAEVENITZ, A.v.: Mögliche Quellen gramnegativer Hospitalinfektionen.
Fortschr. Med. 93 (1975) 386-390
107. GRAEVENITZ, A.v.; E. PANTELICK: Should Potential Sources of Hospital-Acquired Infections be Monitored?
Infection 3 (1975) 1-5
108. GRAYBILL, J.R.; L. W. MARSHALL; P. CHARACHE; C.K. WALLACE; V.B. MELVIN: Nosocomial Pneumonia.
Am. Rev. Resp. Dis. 108 (1973) 1130-1140
109. GREEN, G.M.; E.H. KASS: Factors Influencing the Clearance of Bacteria by the Lung.
J. Clin. Invest. 43 (1964) 769-776
110. GREEN, G.M.; E.H. KASS: The Role of the Alveolar Macrophage in the Clearance of Bacteria from the Lung.
J. Exp. Med. 119 (1964) 167-176
111. GREENE, W.H.; M. MOODY; S. SCHIMPF; V.M. YOUNG; P.H. WIERNIK: Pseudomonas aeruginosa Resistant to Carbenicillin and Gentamicin.
Ann. Intern. Med. 79 (1973) 684-689
112. GREENFIELD, S.; D. TERES; L.S. BUSHNELL; J. HEDLEY-WHITE; D.S. FEINGOLD: Prevention of Gram-Negative Bacillary Pneumonia Using Aerosol Polymyxin as Prophylaxis.
J. Clin. Invest. 52 (1973) 2935-2940
113. GRIEBLE, H.G.; F.R. COLTON; T.J. BIRD; A. TOIGO; L.G. GRIFFITH: Fine-Particle Humidifiers - Source of Pseudomonas aeruginosa Infections in a Respiratory-Disease Unit.
N. Engl. J. Med. 282 (1970) 531-535

114. GRÖSCHEL, D.: Die derzeitige Antibiotika-Empfindlichkeit von *Bact. coli*, *Bact. proteus*, *Bact. pyocyaneum* und Enterokokken.
Med. Welt 1 (1962) 1240-1242
115. GRÜN, L.: Entwicklung und Stand der Infektionen im Krankenhaus.
Arch. Hyg. 154 (1970) 181-187
116. GRÜN, L. : Krankenhausplanung und Hospitalismus.
Langenbecks Arch. Chir. 337 (1974) 685-688
117. GRUNT, J.; V. KRCEMERY; F. VYMOLA; S. BOLCHOWA; J. J. ANOSEK; J. JEDINAK; A. POPLUHAROWA; E. STEPANKOVA: Nation-wide Survey of Antibiotic Resistance by Means of a Computer.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 224 (1973) 380-390
118. HAMILTON-MILLER, J.M.T.; A.V. REYNOLDS; W. BRUMFITT: Apparent Emergence of Gentamicin-Resistant *Providencia stuartii* During Therapy with Gentamicin.
Lancet 2 (1974) 527
119. HARLEY, H.R.S.: Laryngotracheal Obstruction Complicating Tracheostomy or Endotracheal Intubation with Assisted Aspiration.
Thorax 26 (1971) 493-533
120. HART, P.D.; E. RUSSEU; J.S. REMINGTON: The Compromised Host and Infection. II. Deep Fungal Infection.
J. Infect. Dis. 120 (1969) 169-191
121. HARVEY, H.S.; M.B. DUNLAP: Seasonal Prevalence of Upper Respiratory Pathogens.
N. Engl. J. Med. 264 (1961) 684-686
122. HEAD, J.U.: Tracheostomy in the Management of Respiratory Problems.
N. Engl. J. Med. 264 (1961) 587-591
123. HEEG, P.; E. KANZ: Untersuchungen zur Luftkeimsituation auf einer Intensivstation.
Prakt. Anästhes. 10 (1975) 125-135
124. HELM, E.B.; W. STILLE: Der diagnostische Wert der transtrachealen Aspiration bei Lungeninfektionen.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 1600-1605
125. HENDERSON, R.J.; R.E.O. WILLIAMS: Nasal Disinfection in Prevention of Post-operative Staphylococcal Infection of Wounds.
Brit. Med. J. 2 (1961) 330-333
126. HENNEBERG, G.: Zum Problem "Hospitalismus".
Münch. med. Wschr. 116 (1974) 857-862

127. HENZE, B.: Die antibiotische Wirksamkeit des Gentamycin.
Berl. Ärztekammer. 7 (1970) 22-27
128. HIMMELSBACH, C.K.: Nosocomial Infections.
Hospitals 44 (1970) 84-92
129. HIMMELSBACH, C.K.; L. CHIAZZE Jr.; J.M. DAWSON; D.L. WISE: Conferences on Nosocomial Infections.
Hospitals 45 (1971) 110-113
130. HÖFFLER, D.: Zur Prophylaxe tracheobronchialer Komplikationen nach Tracheotomie.
Münch. Med. Wschr. 104 (1962) 164-168
131. HOFFMANN, L.: Beobachtungen und Vorschläge zur Verbesserung der Asepsis durch Einsatz von Einweg-utensilien und Errichtung von Zentralsterilisationen.
Diss. FU Berlin (1972)
132. HOFMANN, W.; U. BLEYL; A. TIMME; W.-W. HÖPKER; D. BOKELMANN; H.J. SIMMENDINGER; J. NASSAL: Intra-vitam und Post-mortem-Untersuchungen des Erregerspektrums am Respirationstrakt.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 1223-1235
133. HOLLAND, W.W.; E.J. TANNER; M.S. PEREIRA; C.E.D. TAYLOR: A Study of the Aetiology of Respiratory Disease in a General Hospital.
Brit. Med. J. 1 (1960) 1917-1922
134. HOLZMAN, R.S.; A.L. FLORMAN; P.J. PODRID; M.S. SIMBERKOFF; B. TOHARSKY: Drug-Associated Diarrhoea as a Potential Reservoir for Hospital Infections.
Lancet 1 (1974) 1195-1196
135. HONE, R.; C.T. KEANE: A Clinical Study of Infections caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus.
Infection 2 (1974) 213-217
136. HUBER, G.L.; F.M. LaFORCE: Progressive Impairment of Pulmonary Antibacterial Defense Mechanisms Associated with Prolonged Oxygen Administration.
Ann. Intern. Med. 72 (1970) 808
137. IANNINI, P.B.; T. CLAFFEY; R. QUINTILIANI: Bacteremic Pseudomonas Pneumonia.
J.A.M.A. 23d (1974) 558-561
138. IBE, K.: Aufgaben, Einrichtung und Organisation des Reanimationszentrums der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin.
Anaesth. Wiederbeleb. 33 (1969) 142-152
139. IFF, H.W.; R. STÄUBLI; M.M. SCHLUP: Alter und Verlauf bei Patienten einer Intensivstation.
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974) 1859-1861

140. ISENBERG, H.D.; J.J. BERKMAN: The Role of Drug-Resistant and Drug-Selected Bacteria in Nosocomial Disease.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 182 (1971) 52-58
141. IWAND, A.; R. ERBE; R.D. SPLITTHOFF; P. LINHART: Möglichkeiten der Antibiotikatherapie durch Analysen mikrobiologischer Daten mittels elektronischer Datenverarbeitung (EDV).
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79 (1973) 1435-1437
142. IWAND, A.; R. ERBE; R.D. SPLITTHOFF; P. LINHART: Analyse mikrobiologischer Befunde mittels elektronischer Datenverarbeitung.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 441-444
143. JACHERTS, D.: Bakterienphysiologische Grundlagen des Hospitalismus.
Dtsch. med. Ws. 86 (1961) 2116-2119
144. JACKSON, G.G.: Perspective From a Quarter Century of Antibiotic Use.
J.A.M.A. 227 (1974) 634-637
145. JANSSON, E. : Hospital Staphylococci in Helsinki.
Scand. J. Infect. Dis. 2 (1970) 173-175
146. JOHANSON, W.G.; A.K. PIERCE; J.P. SANFORD: Changing Pharyngeal Bacterial Flora of Hospitalized Patients. Emergence of Gram-Negative Bacilli.
N. Engl. J. Med. 281 (1969) 1137-1140
147. JOHANSON, W.G.; A.K. PIERCE; J.P. SANFORD; G.D. THOMAS: Nosocomial Respiratory Infections with Gram-Negative Bacilli. The Significance of Colonization of the Respiratory Tract.
Ann. Intern. Med. 77 (1972) 701-706
148. JUST, O.H.; H. LUTZ; J. WAWERSIK; I. DEICHL: Die Tracheotomie aus anästhesiologischer Sicht.
Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965) 505-511
149. KAHANPÄÄ, A.: Bronchopulmonary Occurrence of Fungi in Adults Especially According to Cultivation Material.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. B 227 (1972) Suppl.
150. KALINSKE, R.W.; R.H. PARKER; D. BRANDT; P.D. HOEPRICH: Diagnostic Usefulness and Safety of Transtracheal Aspiration.
N. Engl. J. Med. 276 (1967) 604-608
151. KANZ, E.; K. LINKE, R. BEER: Hospitalismus auf Intensivpflege.
Langenbecks Arch. Chir. 322 (1968) 1357-1359
152. KANZ, E.: Die Problematik der Intensivbehandlung aus der Sicht des Krankenhaushygienikers.
Anästh. Wiederbeleb. 33 (1969) 45-52

153. KANZ, E.: Hospitalismus auf Intensivpflegeeinheiten-
ein schwieriges hygienisches Problem.
Chirurg 40 (1969) 180-184
154. KANZ, E.: Therapeutische Techniken und pflegerische
Praktiken in der Sicht des Hygienikers.
Prakt. Anästh. 9 (1974) 1-16
155. KARL, R.C.; J.J. MERTZ; F.J. VEITH; P.DINEEN:
Prophylactic Antimicrobial Drugs in Surgery.
N. Engl. J. Med. 275 (1966) 305-308
156. KAYSER, F.-H.; A. HOLLINGER: Methicillinresistente
Staphylokokken.
Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968) 1933-1937
157. KAYSER, F.-H.; A.M. WINZELER; A. HOLLINGER:
Zum Problem der Hospitalinfektionen.
Schweiz. Med. Wschr. 98 (1968) 633-637
158. KAYSER, F.-H.; T.M. MAK: Methicillin-Resistant
Staphylococci.
Am. J. Med. Sci. 264 (1972) 197-205
159. KECHT, B.: Candida-Sepsis.
Wien. Klin. Wschr. 85 (1973) 549-553
160. KEEFER, C.S.: Alterations in Normal Bacterial Flora
of Man and Secondary Infections during Antibiotic
Therapy.
Am. J. Med. 11 (1951) 665-666
161. KHANAM, T.; M.A. BRANTHWAITE; I.C.W. ENGLISH;
J.J. PRENTIS: The Control of Pulmonary Sepsis in
Intensive Therapy Units.
Anaesthesia 28 (1973) 17-28
162. KIENINGER, G.; L. KOSLOWSKI: Praktische Erfahrungen
bei der Hospitalismusbekämpfung.
Med. Klin. 70 (1975) 1081-1086
163. KIKUTH, W.; L. GRÜN: Zur Hygiene und Bakteriologie
des Staphylokokken-Hospitalismus.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 549-553
164. KIKUTH, W.: Der moderne Hospitalismus aus mikrobi-
ologischer und hygienischer Sicht.
Dtsch. med. wscr. 85 (1960) 1920-1925
165. KLASTERSKY, J.; L. GEUNING; E. MOUAWAD; D. DANEAU:
Endotracheal Gentamicin in Bronchial Infections.
Patients with Tracheostomy.

166. KLASTERSKY, J.; E. HUYSMANS; D. WEERTS; C. HENSGENS;
D. DANEAU: Endotracheally Administered Gentamicin
for the Prevention of Infections of the Respiratory
Tract in Patients with Tracheostomy: A Double-Blind
Study.
Chest 65 (1974) 650-654
167. KLEIN, H.-J.; M. KUNZE: Experimentelle Untersuchungen
über die Verbreitung von Pseud. aeruginosa durch ein
Kaltverneblungsgerät zur Raumluftbefeuchtung.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 216 (1971) 199-209
168. KLICK, J.M.; G.C. DuMOULIN; J. HEDLEY-WHYTE; D.
TERES; L.S. BUSHNELL; D.S. FEINGOLD: Prevention
of Gram-Negative Bacillary Pneumonia Using
Polymyxin Aerosol as Prophylaxis.
J. Clin. Invest. 55 (1975) 511-519
169. KNAPP, B.E.; T.H. KENT: Postmortem Lung Cultures.
Arch. Path. 85 (1968) 200-203
170. KNAPP, W.: Der Hospitalismus, ein klinisches und
hygienisch-bakteriologisches Problem.
Schw. Med. Wschr. 95 (1965) 1383-1389
171. KNEELAND, Y.; K.M. PRICE: Antibiotics and Terminal
Pneumonia.
Am. J. Med. 29 (1960) 967-979
172. KNITTLE, M.A.; D.V. EITZMAN; H. BAER: Role of Hand
Contamination of Personnel in the Epidemiology
of Gram-Negative Nosocomial Infections.
J. Pediatr. 86 (1975) 433-437
173. KNOTHE, H.: Über die Bakteriologie des Tracheo-
bronchialsystems.
Internist 12 (1971) 442-444
174. KNOTHE, H.: Moderne Antibiotika-Behandlung aus
bakteriologischer Sicht.
Vortrag aus dem Deutschen Kongress für ärztliche
Fortbildung, Berlin, 1975
175. KOEPPE, P.; D. HÖFFLER: Beiträge der elektronischen
Datenverarbeitung zur Therapie mit Antibiotika.
Dtsch. Med. J. 23 (1972) 319-326
176. KOMINOS, S.D.; C.E. COPELAND; B. GROSIAK: Mode of
Transmission of Pseudomonas aeruginosa in a Burn
Unit and an Intensive Care Unit in a General
Hospital.
Appl. Microbiol. 23 (1972) 309-312
177. KOSLOWSKI, L.; G. KIENINGER: Praktische Erfahrungen
in der Hospitalismusbekämpfung.
Langenbecks Arch. Chir. 337 (1974) 697-703

178. KRASSOWSKY, W.: Probleme bei Harnwegsinfektionen, dargestellt am Material einer Abteilung für Nephrologie und extracorporale Dialyse aus den Jahren 1957 bis 1967 unter besonderer Berücksichtigung der Keimverteilung.
Diss. F.U.-Berlin, 1970
179. KUVIN, C.U.; T. TUPASI; W.A. CRAIG: Use of Antibiotics - A Brief Exposition of the Problem and Some Tentative Solutions.
Ann. Intern. Med. 79 (1973) 555-560
180. LACEY, R.W.: Genetic Basis, Epidemiology, and Future Significance of Antibiotic Resistance in Staphylococcus aureus: A Review.
J. clin. Path. 26 (1973) 899-913
181. LACEY, R.W.: Antibiotic Resistance Plasmids of Staphylococcus aureus and their Clinical Importance.
Bacteriol.Rev. 39 (1975) 1-32
182. LACKNER, F.; O. THETTER: Erfahrungen mit hochdosierter kombinierter Penicillinbehandlung bei schwer infektionsgefährdeten Patienten an Intensivpflegestationen.
Z. prakt. Anästh. 8 (1973) 149-154
183. LAPINSKI, E.M.; E.D. FLAKAS; B.C. TAYLOR: An Evaluation of Some Methods for Culturing Sputum from Patients with Bronchitis and Emphysema.
Am. Rev. Resp. Dis. 89 (1964) 761-763
184. LARSON, E.: Bacterial Colonization of Tracheal Tubes of Patients in a Surgical Intensive Care Unit.
Nurs. Res. 19 (1970) 122-128
185. LAUFMAN, H.: The Infection Hazard of Intensive Care.
Surg. Gynecol. Obstet. 139 (1974) 413-414
186. LAURENZI, G.A.; R.T. POTTER; E.H. KASS: Bacteriologic Flora of the Lower Respiratory Tract.
N. Engl. J. Med. 265 (1961) 1273-1278
187. LAWIN, P.: Eigenständige Komplikationen der Intensivtherapie.
Langenbecks Arch. Chir. 337 (1974) 281-288
188. LEBEK, G.: Wesen und Bedeutung der infektiösen Resistenz.
Dtsch. Med. J. 23 (1972) 460-463
189. LEES, A.W.; W. McNAUGHT: Bacteriology of Lower-Respiratory-Tract Secretions, Sputum, and Upper-Respiratory-Tract Secretions in "Normal" and Chronic Bronchitis.
Lancet 2 (1959) 1112-1115

190. LEGLER, F.: Resistenzwandel und Resistenzlage bei wichtigen pathogenen Bakterienarten.
Med. Klin. 65 (1970) 1037-1039
191. LEPPER, M.H.: Opportunistic Gram-Negative Rod Pulmonary Infections.
Dis. Chest 44 (1963) 18,
192. LERNER, A.M.; M. J. FEDERMAN: Gram-Negative Bacillary Pneumonia.
J. Infect. Dis. 124 (1971) 425-427
193. LIDWELL, O.M.; A.G. TOWERS: Unidirectional ("Laminar") Flow Ventilation System for Patient Isolation.
Lancet 1 (1972) 347-350
194. LIECHTI, R.; B.G. WEBER: Beitrag zur Prophylaxe der operativen Infektionen. Unsere Erfahrungen nach vierjähriger Durchführung präventiver Impfung mit Staphylokokkenvaccine.
Chirurg 44 (1973) 269-272
195. LIGHT, I.J.; J.M. SUTHERLAND; M.L. COCHRAN; J. SUTORIUS: Ecologic Relation between Staphylococcus aureus and Pseudomonas in a Nursery Population.
N. Engl. J. Med. 278 (1968) 1243-1247
196. LOCKEY, E.; J. PARKER; M.W. CASEWELL: Contamination of E.C.G. Electrode Pads with Klebsiella and Pseudomonas Species.
Br. Med. J. 2 (1973) 400-401
197. LORIAN, V; B. TOPF: Microbiology of Nosocomial Infections.
Arch. Intern. Med. 130 (1972) 104-110
198. LOURIA, D.B.; T. KAMINSKI: The Effects of Four Antimicrobial Drug Regimens on Sputum Superinfection in Hospitalized Patients.
Am. Rev. Resp. Dis. 85 (1962) 649-665
199. LOURIA, D.B.; R.G. BRAYTON: The Efficacy of Penicillin Regimens With Observations on the Frequency of Superinfection.
J.A.M.A. 186 (1963) 987-990
200. LOWBURY, E.J.L.: Infection Associated with Burns.
Postgrad. Med. J. 48 (1972) 338-341
201. LOWBURY, E.J.L.; J.R.B. ABB; E. ROE: Clearance from a Hospital of Gram-Negative Bacilli that Transfer Carbenicillin-Resistance to Pseudomonas aeruginosa.
Lancet 2 (1972) 941-945

202. LÖWENBERG, A.; N.G.M. ORIE; H.J. SLUITER: Über die bakteriellen Infektionen der tieferen Luftwege und der Lunge.
Prax. Pneumol. 27 (1973) 393-402
203. MACPHERSON, C.R.: Oxygen Therapy - An Unsuspected Source of Hospital Infections?
J.A.M.A. 167 (1958) 1083-1086
204. MAI, K.; R. ECKHARDT: Die experimentelle Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* und ihre Beeinflussung durch Carbenicillin und Antiserum.
Arzneim.-Forsch. 22 (1972) 809-813
205. MANZ, R.; G. FEIFEL; R. DROST; S. WENDT: Infektionsprobleme auf einer Intensivpflegestation.
Anästhesist 19 (1970) 105-109
206. MARGET, W.; F. DASCHNER: Die Intensivpflege-Station: das Mekka für Mikroben.
Fortschr. Med. 89 (1971) 895-896, 915-916
207. MARKLEY, K.: Immunotherapy of *Pseudomonas* Infections.
Ann. Intern. Med. 66 (1967) 443-445
208. MARKLEY, K.: Vaccine Prophylaxis for *Pseudomonas* Infections.
Ann. Intern. Med. 74 (1971) 140
209. MARTIN, C.M.: A National Bacteremia Registry.
J. Infect. Dis. 120 (1969) 495-496
210. MATSEN, J.M.: The Sources of Hospital Infection.
Medicine 52 (1973) 271-277
211. MAY, J.R.: The Flora of the Respiratory Tract in Chronic Disease.
Postgrad. Med. J. 51 (1975) 144-146
212. MAY, W.; H. BURCHARDI; W. KILLIAN: Epidemiologische Studie zum Problem des *Pseudomonas*-Hospitalismus.
Münch. med. Wschr. 116 (1974) 97-104
213. MAYR, A.; B. BIBRACK: Ursache-Wirkungs-Relationen bei Infektionskrankheiten.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A. 226 (1974) 168-183
214. MAYS, B.B.; G.D. THOMAS; J.S. LEONARD, Jr.; P.M. SOUTHERN, Jr.; A.K. PIERCE; J.P. SANFORD: Gram-Negative Bacillary Necrotizing Pneumonia: A Bacteriologic and Histopathologic Correlation.
J. Infect. Dis. 120 (1969) 687-697
215. McCLELLAND, R.M.A.: Complications of Tracheostomy.
Brit. Med. J. 2 (1965) 567-569

216. McCURDY, R.S.; E. NETER: Effects of Penicillin and Broad-Spectrum Antibiotics on the Emergence of a Gram-Negative Bacillary Flora in the Upper Respiratory Tract of Infants.
Pediatrics 9 (1951) 572-576
217. MCGOWAN, J.E.; M. FINLAND: Usage of Antibiotics in a General Hospital: Effect of Requiring Justification.
J. Infect. Dis. 130 (1974) 165-168
218. MCGOWAN, J.E.; M. FINLAND: Infection and Antibiotic Usage at Boston City Hospital: Changes in Prevalence during the Decade 1964-1973
J. Infect. Dis. 129 (1974) 421-428
219. MCHENRY, M.C.; R.J. ALFIDI; S.D. DEODHAR; W.E. BRAUN; K.L. POPOWNIK: Hospital-Acquired Pneumonia.
Med. Clin. North. Am. 58 (1974) 565-580
220. McNAMARA, M.J.; M.C. HILL; A. BALOWS; E.B. TUCKER: A study of the Bacteriologic Patterns of Hospital Infection.
Ann. Intern. Med. 66 (1967) 480-488
221. McVAY, L.; D.H. SPAWT; T.N. STERN: Antibiotic Prophylaxis in Chronic Congestive Failure.
Am. J. Med. Sci. 226 (1954) 491-503
222. MEADE, J.W.: Tracheotomy - its Complications and their Management.
N. Engl. J. Med. 265 (1961) 519-523
223. MEADS, M.; W.P. ROWE; N.M. HASLAM: Alterations in the Bacterial Flora of the Throat during Oral Therapy with Aureomycin.
Arch. Intern. Med. 87 (1951) 533-540
224. MELTZ, D.J.; M.H. GRIECO: Characteristics of *Serratia marcescens* Pneumonia.
Arch. Intern. Med. 132 (1973) 359-364
225. MERTZ, J.J.; L. SCHARPER; J.H. McCLEMENT: A Hospital Outbreak of *Klebsiella* Pneumonia from Inhalation Therapy with Contaminated Aerosol Solutions.
Am. Rev. Resp. Dis. 95 (1966) 454-460
226. METZ, H.; V. PREAC-MURSIC: Der Wandel des Erregerspektrums im Untersuchungsmaterial des oberbayrischen Raumes im Jahrzehnt 1960-1970.
Münch. med. Wschr. 115 (1973) 2062-2064
227. MEYER, W.: Epidemiologie der Staphylokokkenkrankungen.
Med. Klin. 62 (1967) 1373-1377

228. MITCHELL, A.A.B.; R.I.S. DUNN; T.W. LEES; C.K. HEDGES:
Staphylococcal Pulmonary Infection.
Lancet 2 (1961) 669-672
229. MOFFET, H.L.; T. WILLIAMS: Bacteria Recovered from
Distilled Water and Inhalation Therapy Equipment.
Amer. J. Dis. Child. 114 (1967) 7-12
230. MOFFET, H.L.; D. ALLAN; T. WILLIAMS: Survival and
Dissemination of Bacteria in Nebulizers and
Incubators.
Amer. J. Dis. Child. 114 (1967) 13-20
231. MOFFET, H.L.; D. ALLAN: Colonization of Infants
Exposed to Bacterially Contaminated Mists.
Amer. J. Dis. Child. 114 (1967) 21-25
232. MOMMSEN, H.: Zur Behandlung der Infektanfälligkeiten
des Kindes durch Symbiose-Lenkung.
Fortschr. Med. 93 (1975) 881-884
233. MOODY, M.L.; J.P. BURKE: Infections and Antibiotic
Use in a Large Private Hospital, January 1971.
Arch. Intern. Med. 130 (1972) 261-266
234. MORRELL, S.G.; C.W. THOMSON: An Aseptic Tracheostomy
Suction Catheter.
Lancet 1 (1972) 76
235. MORRIS, A.H.: Nebulizer Contamination in a Burn Unit.
Am. Rev. Resp. Dis. 107 (1973) 802-808
236. MORTIMER, E.A.; E. WOLINSKY; A.J. GONZAGA; C.H.
RAMMELKAMP: Role of Airborne Transmission in
Staphylococcal Infection.
Brit. med. J. 1 (1966) 319-322
237. MÖSSNER, G.: Zur Bakteriologie pulmonaler Erkrankungen.
Therapiewoche 17 (1967) 553-559
238. MÖSSNER, G.: Grundzüge der rationellen Antibiotika-
therapie.
Med. Klin. 66 (1971) 1507-1514
239. MÖSSNER, G.; W. QUARZ: Grundlagen für die Therapie
bronchopulmonaler Erkrankungen.
Infection 1 (1973) 3-11
240. MULLANE, J.F.; F.M. LaFORCE; G.L. HUBER: Variations in
Lung Water and Pulmonary Host Defense Mechanisms.
Am. Surg. 39 (1973) 630-636
241. MÜLLER, R.W.: Aerogene Infektionen über Klimaanlage
und Belüftungseinrichtungen.
Prax. Pneumol. 26 (1972) 401-403

242. MURPHEY, S.A.; J.S. HYAMS; A.B. FISHER; R.K. ROOT:
Effects of Oxygen Exposure on In Vitro Function of
Pulmonary Alveolar Macrophages.
J. clin. Invest. 56 (1975) 503-511
243. MURRAY, P.R.; I.A. WASHINGTON: Microscopic and
Bacteriologic Analysis of Expecterated Sputum.
Mayo Clin. Proc. 50 (1975) 339-344
244. NAUMANN, P.; W. AUWÄRTER: Klinisch-bakteriologische
Probleme der Intensivpflege.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 74 (1968) 375-378
245. N.N.: Haemophilus Influenzae Pneumonia in Adults.
Br. Med. J. 2 (1972) 672
246. N.N.: Infection Controlled.
Lancet 1 (1973) 981-982
247. N.N.: Erkennung, Bekämpfung und Verhütung von Kranken-
hausinfektionen.
Infection 2 (1974) 227
248. NOONE, P.; M.S. SHAFI: Controlling Infection in
a District General Hospital.
J. clin. Pathol. 26 (1973) 140-145
249. NORTHEY, D.; M.L. ADESS; J.M. HARTSUCK; E.R. RHOADES:
Microbial Surveillance in a Surgical Intensive
Care Unit.
Surg. Gynecol. Obstet. 139 (1974) 321-325
250. O'BRIEN, T.F.; R.L. KENT; A.A. MEDEIROS: Computer
Surveillance of Shifts in the Gross Patient Flora
During Hospitalization.
J. Infect. Dis. 131 (1975) 88-96
251. OKINAKA, A.J.; P. DINEEN: Bacterial Colony Counts
on Bronchial Washings.
Am. Surg. 167 (1968) 47-50
252. OLDS, J.W.; A.L. KISCH; B.J. EBERLE; J. WILSON:
Pseudomonas aeruginosa Respiratory Tract Infection
Acquired from a Contaminated Anesthesia Machine.
Am. Rev. Resp. Dis. 105 (1972) 628-632
253. PARKER, M.T.; D.J.C. BASSET; E.J.L. LOWBURY; R.A.
SHOOTER: Causes and Prevention of Sepsis Due to
Gram-Negative Bacteria.
Proc. roy. Soc. Med. 64 (1971) 979-990
254. PECORA, D.V.; M. KOHL: Transtracheal Aspiration in the
Diagnosis of Acute Lower Respiratory Tract Infection.
Am. Rev. Resp. Dis. 86 (1962) 755-758

255. PECORA, D.V.: A Comparison of Transtracheal Aspiration with other Methods of Determining the Bacterial Flora of the Lower Respiratory Tract.
N. Engl. J. Med. 269 (1963) 664-666
256. PENNINGTON, J.E.; H.Y. REYNOLDS; P.P. LARBONE: Pseudomonas Pneumonia. A Retrospective Study of 36 Cases.
Am. J. Med. 55 (1973) 155-160
257. PENNINGTON, J.E.; H.Y. REYNOLDS: Concentrations of Gentamicin and Carbenicillin in Bronchial Secretions.
J. Infect. Dis. 128 (1973) 63-68
258. PENNINGTON, J.E.; H.Y. REYNOLDS; R.E. WOOD; R.A. ROBINSON; A.S. LEVINE: Use of a Pseudomonas Aeruginosa Vaccine in Patients with Acute Leukemia and Cystic Fibrosis.
Am. J. Med. 58 (1975) 629-636
259. PETERSDORF, R.G.; J.A. CURTIN; P.D. HOEPRICH; R.N. PEELER; J.L. BENNETT: A Study of Antibiotic Prophylaxis in Unconscious Patients.
N. Engl. J. Med. 257 (1957) 1001-1009
260. PETERSDORF, R.G.; R.K. MERCHANT: A Study of Antibiotic Prophylaxis in Patients with Acute Heart Failure.
N. Engl. J. Med. 260 (1959) 565-575
261. PETRALLI, J.; E. RUSSEL; A. KATAOKA; T.C. MERIGAN: On-Line Computer Quality Control of Antibiotic-Sensitivity Testing.
N. Engl. J. Med. 283 (1970) 735-738
262. PETTY, T.L.; S. LAKSHMINARAYAN; S.A. SAHN; C.W. ZWILLICH; L.M. NETT: Intensive Respiratory Care Unit. Review of Ten Year' Experience.
J.A.M.A. 233 (1975) 34-37
263. PFEIFER, G.; J. SCHULTE a. ESCH: Die tracheobronchiale Aspiration bei Bewußtlosen.
Prakt. Anästh. 10 (1975) 152-162
264. PHILLIPS, J.; G. SPENCER: Pseudomonas aeruginosa Cross-Infection Due to Contaminated Respiratory Apparatus.
Lancet 2 (1965) 1325-1327
265. PHILLIPS, I.: Postoperative Respiratory-Tract Infection with Pseudomonas Aeriginosa Due to Contaminated Lignocaine Jelly.
Lancet 1 (1966) 903-904
266. PHILLIPS, I.; S. EYKYN; M. LAKER: Outbreak of Hospital Infection Caused by Contaminated Autoclaved Fluids.
Lancet 1 (1972) 1258-1260

267. PHILLIPS, I.; A. KING; S. JENKINS; G. SPENCER: Control of Respirator-Associated Infection to *Pseudomonas aeruginosa*.
Lancet 2 (1974) 871-872
268. PHILP, J.R.; R.C. SPENCER: Secondary Respiratory Infection in Hospital Patients: Effect of Anti-microbial Agents and Environment.
Brit. Med. J. 2 (1974) 359-362
269. PIERCE, A.K.; E.B. EDMONSON; G. MCGEE; J. KETCHERSID; R.G. LOUDON; J.P. SANFORD: An Analysis of Factors Predisposing to Gram-Negative Bacillary Necrotizing Pneumonia.
Am. Rev. Resp. Dis. 94 (1966) 309-315
270. PIERCE, A.K.; J.P. SANFORD; G.D. THOMAS; J.S. LEONARD: Long-Term Evaluation of Decontamination of Inhalation-Therapy Equipment and the Occurrence of Necrotizing Pneumonia.
N. Engl. J. Med. 282 (1970) 528-531
271. PIERCE, A.K.; J.P. SANFORD: Bacterial Contamination of Aerosols.
Arch. Intern. Med. 131 (1973) 156-159
272. PIERSON, V.; I. FELLER: A Reduction of *Pseudomonas* Septicemias in Burned Patients by the Immune Process.
Surg. Clin. North. Am. 50 (1970) 1377-1383
273. PIRTLE, J.K.; P.W. MONROE; T.K. SMALLEY; J. A. MOHR; E.R. RHOADES: Diagnostic and Therapeutic Advantages of Serial Quantitative Cultures of Fresh Sputum in Acute Bacterial Pneumonia.
Am. Rev. Resp. Dis. 100 (1969) 831-837
274. POLK, H.C.; S. BORDON; J. A. ALDRETE: Prevention of *Pseudomonas* Respiratory Infection in a Surgical Intensive Care Unit.
Ann. Surg. 177 (1973) 607-613
275. POLLACK, M.; R.E. NIEMAN; J.A. REINHARDT; P. CHARACHE; M.P. JETT; P.H. HARDY, Jr.: Factors Influencing Colonization and Antibiotic-Resistance Patterns of Gram-Negative Bacteria in Hospital Patients.
Lancet 2 (1972) 668-671
276. POTTER, R.T.; F. ROTMAN; F. FERNANDEZ; T.M. McNEILL; J. M. CHAMBERLAIN: The Bacteriology of the Lower Respiratory Tract.
Am. Rev. Resp. Dis. 97 (1968) 1051-1061
277. POULSEN, H.: Zur hygienischen Problematik der Intensivbehandlung aus der Sicht des Klinikers.
Anästh. Wiederbeleb. 33 (1969) 53-66

278. PREAC-MURSTIC, V.; H. Metz: Zur biochemischen Differentialdiagnostik der Klebsiella-Gruppe. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A. 226 (1974) 63-69
279. PRESLEY, A.P.; J. ALEXANDER-WILLIAMS: Postoperative Chest Infection. Br. J. Surg. 61 (1974) 448-452
280. PRICE, D.J.E.; J.D. SLEIGH: Control of Infection Due to Klebsiella aerogenes in a Neurosurgical Unit by Withdrawal of All Antibiotics. Lancet 2 (1970) 1213-1215
281. PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE: Necropsy Survey of Staphylococcal Infection on Patients Dying in Hospital. Brit. med. J. 1 (1966) 313-319
282. PULVERER, G.: Interbakterielle Übertragung der Antibiotikaresistenz bei pathogenen Staphylokokken. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 1573-1574
283. PULVERER, G.: Zur derzeitigen medizinischen Bedeutung und Antibiotikaresistenz von Staphylokokken. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 252-254
284. PULVERER, G.; G. DAMEN: Aktuelle Resistenzsituation von Staphylococcus aureus. Med. Klin. 67 (1972) 608-614
285. PULVERER, G.: Antibiotika-Resistenz. Vortrag auf dem Deutschen Kongress für ärztliche Fortbildung. Berlin, 1975
286. PUPPEL, H.; W. MANNHEIM: Die Bedeutung der Citrobacteres als Sekundärbesiedler des menschlichen Respirationstraktes. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A. 221 (1972) 38-47
287. RAMMELKAMP, C.H.; E.A. MORTIMER; E. WOLINSKY: Transmission of Streptococcal and Staphylococcal Infections. Ann. Intern. Med. 60 (1964) 753-758
288. REBER, H.: Infektionshospitalismus. Chirurg 38 (1967) 154-158
289. REFAI, M.; H. EL-MONSOURY; M.A. OSMAN: Incidence of Yeasts in Sputa and Urine in Chest and Urinary Diseases. Mykosen 14 (1971) 299-302
290. REINARZ, J.A.; A.K. PIERCE; B.B. MAYS; J.P. SANFORD: The Potential Role of Inhalation Therapy Equipment in Nosocomial Pulmonary Infection. J. Clin. Invest. 44 (1965) 831-839

291. RENNER, R.R.; A.P. COCCARO; E.R. HEITZMAN; E.T. DAILEY; B. MARKARIAN: Pseudomonas Pneumonia: A Prototype of Hospital-Based Infection. Radiology 105 (1972) 555-562
292. RHOADES, E.R.; R. RINGROSE; J.A. MOHR; L. BROOKS; B.A. MCKOWN; F. FELTON: Contamination of Ultrasonic Nebulization Equipment with Gram-Negative Bacteria. Arch. Intern. Med. 127 (1971) 228-232
293. RIDLEY, M.; D. BARRIE; R. LYNN; K.C. STEAD: Antibiotic-Resistant Staphylococcus aureus and Hospital Antibiotic Policies. Lancet 1 (1970) 230-233
294. RILEY, R.K.: Airborne Infection. Am. J. Med. 57 (1974) 466-475
295. RINGROSE, R.E.; B. MCKOWN; F.G. FELTON; B.O. BARCLEY; H.G. MUCHMORE; E.R. RHOADES: A Hospital Outbreak of Serratia marcescens Associated with Ultrasonic Nebulizers. Ann. Intern. Med. 69 (1968) 719-729
296. RISKA, N.; B. PRÖSETH; K. MATTSON; C.-H. NORDMAN: Vorläufiger Bericht über die Behandlungsergebnisse mit BAY b5097 bei Lungenkrankheiten mit Candida im Sputum. Pneumologie 145 (1971) 406-416
297. RITZERFELD, W.: Resistenzentstehung und Resistenzhemmung unter Penicillin-Einfluß. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A. 220 (1972) 124-129
298. RITZERFELD, W.: Resistenzsituation von Pseudomonas- und Proteus-Stämmen, isoliert 1972 aus klinischen Untersuchungsproben. Med. Welt. 23 (1972) 1785-1786
299. RITZERFELD, W.: Antibiotika-Nebenwirkungen aus bakteriologischer und epidemiologischer Sicht. Münch. med. Wschr. 115 (1973) 1641-1649
300. ROBIN, E.D.; E.D. THOMAS: Some Relations Between Pulmonary Edema and Pulmonary Inflammation (Pneumonia) Arch. Intern. Med. 93 (54) 713-724
301. ROE, E.; R.J. JONES; E.J.L. LOWBURY: Transfer of Antibiotic Resistance Between Pseudomonas aeruginosa, E. Coli, and Other Gram-Negative Bacilli in Burns. Lancet 1 (1971) 149-152
302. ROGERS, D.E.: The Changing Pattern of Life-Threatening Microbial Disease. N. Engl. J. Med. 261 (1959) 677-683

303. ROGERS, L.A.; S. OSTERHOUT: Pneumonia Following Tracheostomy.
Am. Surgeon 36 (1970) 39-46
304. ROSE, H.D.; J. SCHREIER: The Effect of Hospitalization and Antibiotic Therapy on the Gram-Negative Fecal Flora.
Am. J. Med. Sci. 255 (1968) 228-236
305. ROSE, H.D.; M.G. HECKMAN; J.D. UNGER: Pseudomonas aeruginosa Pneumonia in Adults.
Am. Rev. Resp. Dis. 107 (1973) 416-422
306. ROSENDORF, L.L.; G. DAICOFF; H. BAER: Sources of Gram-Negative Infection after Open-Heart Surgery.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 67 (1974) 195-201
307. ROSS, P.W.: Quantitative Studies on the Salivary Flora.
J. clin. Path. 24 (1971) 717-720
308. SACHS, A.: Active Immunoprophylaxis in Burns with a New Multivalent Vaccine.
Lancet 2 (1970) 959-961
309. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
Springer-Verlag, Berlin, 1971
310. SADONY, V.: Klinik und Pathologie der Aerobacter aerogenes-Infektion.
Langenbecks Arch.Chir. 318 (1967) 178-201
311. SADONY, V.; H. SCHULZ: Infektionen mit Aerobacter aerogenes.
Münch. Med. Wschr. 109 (1967) 273-287
312. SALLAM, I.A.; W.A. MACKEY; W.H. BAIN: Prophylactic Antibiotics in Intensive Therapy: Experience in a Cardiac Surgical Unit.
Brit. J. Surg. 57 (1970) 722-724
313. SANDERS, E.: Bacterial Interference. I. Its Occurrence among the Respiratory Tract Flora and Characterization of Inhibition of Group A Streptococci by Viridans Streptococci.
J. Infect. Dis. 120 (1969) 698-707
314. SCHÄFER, H.: Pseudomonas-Infektionen.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 1702-1703
315. SCHAFFNER, W.; G. REISIG; R.A. VERRAL: Outbreak of Pseudomonas cepacia Infection Due to Contaminated Anaesthetics.
Lancet 1 (1973) 1050-1051

316. SCHASSAN, H.-H.: Diagnostik, Bekämpfung und Verhütung von Hospitalinfektionen - Neue Aspekte des modernen Hospitalismus.
Med. Welt 23 (1972) 1759-1762
317. SCHLENKER, J. D.; R. BARRIOS: Gram-Negative Pneumonias in Surgical Patients.
Arch. Surg. 106 (1973) 267-272
318. SCHLENKER, J.D.; C.A. HUBAY: Colonization of the Respiratory Tract and Postoperative Pulmonary Infections.
Arch. Surg. 101 (1973) 313-318
319. SCHMIDT, B.: Sterilisation und Desinfektion in Risikobereichen.
Langenbecks Arch. Chir. 337 (1974) 689
320. SCHMIDT, K.: Tracheotomie und Hospitalismus.
Chirurg 33 (1962) 149-151
321. SCHMIDT, O.P.; E. KRIEGER: Inhalationstherapie mit Antibiotika.
Med. Klin. 66 (1971) 712-716
322. SCHMIDT, O.P.: Antibiotikatherapie bronchopulmonaler Infektionen.
Dtsch. Med. J. 23 (1972) 286-291
323. SCHOENMACKERS, J.: Zur Pathologie der heutigen Staphylokokken-Infektion.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 2093-2097
324. SCHOUTENS, E.; J.P. DE KOSTER; J. VEREERSTRAETEN; M. TOMBROFF; E. YOURASSOWSKY: Use of Transtracheal Aspiration in the Bacteriological Diagnosis of Bronchopulmonary Infections.
Biomedicine 19 (1973) 160-163
325. SCHREINER, A.; A. DIGRANES; O. MYKING; C.O. SOLBERG: Wert der transtrachealen Aspiration bei bronchopulmonalen Infektionen im Erwachsenenalter.
Infection 1 (1973) 137-143
326. SCHUBERT, R.: Möglichkeiten und Grenzen der Intensivtherapie in der Geriatrie.
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974) 1847-1853
327. SCHULZE, T.; E.B. EDMONDSON; A.K. PIERCE; J.P. SANFORD: Studies of a New Humidifying Device as a Potential Source of Bacterial Aerosols.
Am. Rev. Resp. Dis. 96 (1967) 517-519

328. SCHYLLA, G.; H.-P. SCHUSTER; P. BAUM; H. SCHÖNBORN;
W. POEPLAU; H. CH. BRODERSEN: Komplikationen der
Tracheotomie und Langzeitbeatmung bei Patienten einer
internistischen Intensivpflegestation.
Med. Welt 21 (1970) 2183-2192
329. SEELIG, M.S.: The Role of Antibiotics in the
Pathogenesis of Candida Infections.
Am. J. Med. 40 (1966) 887-917
330. SEELIG, M.S.: Mechanisms by which Antibiotics In-
crease the Incidence and Severity of Candidiasis
and Alter the Immunological Defenses.
Bact. Rev. 30 (1966) 442-459
331. SEELIGER, H.P.R.: Aktuelle Probleme der Pilzdiagnostik.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A. 220 (1972) 174-185
332. SELDEN, R.; S. LEE; WEN LAN LAU WANG; J.U. BENNETT;
T.C. EICKHOFF: Nosocomial Klebsiella Infections:
Intestinal Colonization as a Reservoir.
Ann. Intern. Med. 74 (1971) 657-664
333. SEMENITZ, E.: Die bakteriologische Untersuchung des
Sputums.
Wien. klin. Ws. 83 (1971) 400-406
334. SHOOTER, R.A.; K.A. WALKER; V.R. WILLIAMS; G.M. HORGAN;
M. T. PARKER: Faecal Carriage of Pseudomonas aeru-
ginosa in Hospital Patients. Possible Spread from
Patient to Patient.
335. SICKLES, E.A.; V.M. YOUNG; W.H. GREENE; P.H. WIERNIK:
Pneumonia in Acute Leukemia.
Ann. Intern. Med. 79 (1973) 528-534
336. SIMMONS, H.E.; P.D. STOLLEY: This is Medical Progress?
Trends and Consequences of Antibiotic Use in the
United States.
J.A.M.A. 227 (1974) 1023-1028
337. SMITH, H.: Opportunistic Infection.
Br. Med. J. 2 (1973) 107-110
338. SPENCER, C.D.; H.N. BEATY: Complications of Trans-
tracheal Aspiration.
N. Engl. J. Med. 286 (1972) 304-305
339. SPENCER, R.L.; J.R. PHILP: Effect of Previous Anti-
microbial Therapy on Bacteriological Findings in
Patients with Primary Pneumonia.
Lancet 2 (1973) 349-351
340. SPIESS, H.: Chemoprophylaxe und präventive Chemothera-
pie gegen Infektion und Krankheit.
Internist 8 (1967) 214-220

341. SPITZY, K.H.: Prophylaxe und Therapie bakterieller Infektionen in der Praxis.
Vortrag auf dem Deutschen Kongress für ärztliche Fortbildung. Berlin, 1975.
342. SPRUNT, K.; W. REDMAN: Evidence Suggesting Importance of Role of Interbacterial Inhibition in Maintaining Balance of Flora.
Ann. Intern. Med. 68 (1968) 579-590
343. SPRUNT, K.; G.A. LEIDY; W. REDMAN: Prevention of Bacterial Overgrowth.
J. Infect. Dis. 123 (1971) 1-10
344. STEINHAUER, B.W.; T.C. EICKHOFF; J.W. KISLAK; M. FINLAND: The Klebsiella-Enterobacter-Serratia Division. Clinical and Epidemiological Characteristics.
Ann. Intern. Med. 65 (1966) 1180-1194
345. STEVENS, R.M.; D. TERIES; J.J. SKILLMAN; D.S. FEINGOLD: Pneumonia in an Intensive Care Unit.
Arch. Intern. Med. 134 (1974) 106-111
346. STILLE, W.: Transtracheale Aspiration als Diagnostik von Atemwegsinfektionen.
Z. Laryng. Rhinol. 50 (1971) 357-360
347. STOECKEL, H.; O.H. JUST; E. KANZ: Hygienisch-bakteriologische Probleme in der Intensivbehandlung.
Langenbecks Arch. Chir. 332 (1972) 545-557
348. SULLIVAN, R.J.; W.R. DOWDLE; W.M. MARINE; J.C. HIERHOLZER: Adult Pneumonia in a General Hospital.
Arch Intern. Med. 129 (1972) 935-942
349. SUTTER, V.L.; V. HURST; M. GROSSMAN; R. CALONJE: Source and Significance of Pseudomonas aeruginosa in Sputum.
J.A.M.A. 197 (1966) 854-858
350. SUTTER, V.L.; V. HURST; A.O. LANDUCCI: Pseudomonas in Human Saliva.
J. Dent. Res. 45 (1966) 1800-1803
351. SZÖLLÖSI, A.; R. PANTEA; A. DIENES: Einige biologische und epidemiologische Kennzeichen der bei Nasenrachen-trägern dargestellten Staphylokokken.
Microbiologia (Bul.) 16 (1971) 43-47
352. TERES, D.; P. SCHWEERS; L.S. BUSHNELL; J. HEDLEY-WHYTE; D.S. FEINGOLD: Sources of Pseudomonas aeruginosa Infection in a Respiratory/Surgical Intensive-Therapy Unit.
Lancet 1 (1973) 415-417

353. TERMAN, J.W.; R.H. ALFORD; R.E. BRYANT: Hospital-Acquired *Klebsiella* Bacteremia.
Am. J. Med. Sci. 264 (1972) 191-196
354. THOBURN, R.; F.R. FEKETY; L.E. CLUFF; V.B. MELVIN: Infections Acquired by Hospital Patients.
Arch. Intern. Med. 121 (1968) 1-10
355. THURNER, W.: Die bakteriologische Sputumuntersuchung und deren Bedeutung für die Erkrankungen der Atemwege.
Dtsch. med. Wschr. 75 (1950) 1468-1471
356. TILLOTSON, J.R.; A.M. LERNER: Characteristics of Pneumonias Caused by *Escherichia Coli*.
N. Engl. J. Med. 277 (1967) 115-122
357. TILLOTSON, J.R.; A.M. LERNER: Characteristics of Pneumonias Caused by *Bacillus proteus*.
Ann. Intern. Med. 68 (1968) 287-294
358. TILLOTSON, J.R.; A.M. LERNER: Characteristics of Nonbacteremic *Pseudomonas* Pneumonia.
Ann. Intern. Med. 68 (1968) 295-307
359. TILLOTSON, J.R.; A.M. LERNER: *Haemophilus Influenzae* Bronchopneumonia in Adults.
Arch. Intern. Med. 121 (1968) 428-432
360. TILLOTSON, J.R.; M. FINLAND: Bacterial Colonization and Clinical Superinfection of the Respiratory Tract Complicating Antibiotic Treatment of Pneumonia.
J. Infect. Dis. 119 (1969) 597-624
361. TINNE, J.E.; A.M. GORDON; W.H. BAIN; W.A. MACKEY: Cross-Infection by *Pseudomonas aeruginosa* as a Hazard of Intensive Surgery.
Brit. Med. J. 4 (1967) 313-315
362. TOALA, P.; S.A. SCHROEDER; A.K. DALY; M. FINLAND: *Candida* at Boston City Hospital.
Arch. Intern. Med. 126 (1970) 983-989
363. TOPPING, J.W.; D.L. POPKES; D.A. DISANTO: Salivary *Pseudomonas aeruginosa*.
Oral Surg. 38 (1974) 42-46
364. TRENDLENBURG, F.: Antibakterielle Chemotherapie broncho-pulmonaler Infekte.
Dtsch. Med. J. 23 (1972) 469-472
365. TRIPATZIS, I.: Zur Früherkennung des infektiösen Hospitalismus mit Hilfe der Datenverarbeitung in der Mikrobiologie.
Fortschr. Med. 89 (1971) 526-527

366. VERMEULEN, G.D.; J.W. GERSTER; V.M. YOUNG; R.K.C. HSIEH: A Computerized Data Storage and Retrieval System for Clinical Microbiology.
Am. J. Clin. Pathol. 61 (1974) 209-215
367. WALDMAN, R.H.; R. GANGULY: Immunity to Infections on Secretory Surfaces.
J. Infect. Dis. 130 (1974) 419-433
368. WANNER, A.; B. AMIKAM; M.J. ROBINSON; E. J. ANANDAM; M.A. SACKNER: Comparison Between the Bacteriologic Flora of Different Segments of the Airways.
Respiration 30 (1973) 561-569
369. WANNER, H.-U.; H. RUSSENBERGER: Bakterielle Kontaminationen von Atemluftbefeuchtern.
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) 1103-1107
370. WATANABE, T.: The Origin of R-Factors.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 182 (1971) 126-140
371. WATERMAN, N.G.: The Transfer Of Gram-Negative Bacterial Antibiotic Resistance.
Surg. Gynecol. Obstet. 134 (1972) 655-656
372. WEGMANN, T.: Mykosen der Lunge.
Med. Welt 25 (1974) 884-888
373. WEIL, A.J.; S. RAMCHAND; M.E. ARIAS: Nosocomial Infection with Klebsiella Type 25.
N. Engl. J. Med. 275 (1966) 17-22
374. WEINSTEIN, L.: The Chemoprophylaxis of Infection.
Ann. Intern. Med. 43 (1955) 287-298
375. WEINSTEIN, L.; D.M. MUSER: Antibiotic-induced Suprainfection.
J. Infect. Dis. 119 (1969) 662-665
376. WERNER, H.-P.; H. FLAMM; F. LACKNER; R. KUCHER: Kontrolle der Infektionswege auf einer Intensivbehandlungsstation.
Z. prakt. Anästh. 7 (1972) 121-127
377. WESTWOOD, J.C.N.; M.A. MITCHELL; S. LEGACÉ: Hospital Sanitation: the Massive Bacterial Contamination of the Wet Mop.
Appl. Microbiol. 21 (1971) 693-697
378. WEUTA, H.: Aktuelle Fragen aus dem Gebiet der bakteriellen Pneumonie.
Prax. Pneumol. 29 (1975) 7-18

379. WHITEBY, J.L.; J.N. BLAIR; A. RAMPLING: Cross-Infection with *Serratia marcescens* in an Intensive Care Unit. *Lancet* 2 (1972) 127-128
380. WHITEBY, J.L.; A. RAMPLING: *Pseudomonas aeruginosa* Contamination in Domestic and Hospital Environment. *Lancet* 1 (1972) 15-17
381. WHITEHEAD, J.E.M.: Bacterial Resistance: Changing Patterns of Some Common Pathogens. *Brit. Med. J.* 2 (1973) 224-228
382. WIEMERS, K.: Schocklunge-Beatmungslunge-Transfusionslunge. *Langenbecks Arch. Chir.* 337 (1974) 275-280
383. WIESER, O.: Über die klinische Bedeutung der Keimbestimmung im Sputum. *Wien. Klin. Wschr.* 85 (1973) 861-862
384. WILLIAMS, R.; E.D. WILLIAMS; D.E. HYAMS: Cross-Infection with *Pseudomonas Pyocyanea*. *Lancet* 1 (1960) 376-379
385. WILSON, M.J.B.; D.E. MARTIN: Quantitative Sputum Culture as a Means of Excluding False Positive Reports in the Routine Microbiology Laboratory. *J. clin. Path.* 25 (1972) 697-700
386. WINTERBAUER, R.H.; M. TURCK; R.G. PETERSDORF: Studies on the Epidemiology of *Escherichia coli* Infections. V. Factors Influencing Acquisition of Specific Serologic Groups. *J. Clin. Invest.* 46 (1967) 21-29
387. WIRTH, K.: Erregerspektren wichtiger Infekte und ihre therapeutischen Konsequenzen. *Med. Welt* 24 (1973) 481-486
388. WYSOCKI, S.; B. OELLERS: Hospitalismus und Antibiotikamißbrauch. *Langenbecks Arch. Chir.* 337 (1974) 711-713
389. YARINGTON, C.T.; J.P. FRAZER: Complications of Tracheotomy. *Arch. Surg.* 91 (1965) 652-655
390. YOUNG, L.S.; D. ARMSTRONG: Human Immunity to *Pseudomonas aeruginosa*. I. In-Vitro Interaction of Bacteria, Polymorphonuclear Leukocytes, and Serum Factors. *J. Infect. Dis.* 126 (1972) 257-277

391. YOUNG, L.S.; R.D. MEYER; D. ARMSTRONG:
Pseudomonas aeruginosa Vaccine in Cancer Patients.
Ann. Intern. Med. 79 (1973) 518-527
392. ZWILLICH, C.W.; D.J. PIERSON; C.E. CREAGH; F.D.
SUTTON; E. SCHATZ; T.L. PETTY: Complications
of Assisted Ventilation.. A Prospective Study
of 354 Consecutive Episodes.
Am. J. Med. 57 (1974) 161-170

7. Verzeichnis der Symbole und Abkürzungen

Abstr.	Abstrich
Aerob. aerog.	Aerobacter aerogenes
Antib.	Antibiotikum, Antibiotika
Antib. ther.	Antibiotikatherapie
Baz. mesent.	Bazillus mesentericus
Clostr.	Clostridien
E.coli	Escherichia coli
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
Enterok.	Enterokokken
FG	Freiheitsgrad, Freiheitsgrade
gram-neg.	gram-negativ
gram-pos.	gram-positiv
Grp.	Gruppe
H. infl.	Haemophilus influenzae
häm.	hämolysierend
KES	Klebsiella, Enterobacter, Serratia
Klebs.	Klebsiella
- pneum.	- pneumoniae
MIC	Minimale Hemmkonzentration
n. s.	nicht signifikant
o.B.	ohne Befund
P.	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pat.	Patienten, Patient
Pneumok.	Pneumokokken
Provid.	Providencia
Pseud. bzw. Ps.	Pseudomonas
- aerug.	- aeruginosa
- maltoph.	- maltophilia
Staph.	Staphylococcus
- alb.	- albus
- aur.	- aureus

Strept.	Streptococcus, Streptokokken
- pyog.	- pyogenes
- virid.	- viridans
TAB.	Tabelle
vergl.	vergleiche

→	siehe, wird zu
>	größer als
<	kleiner als
χ^2	Chi-Quadrat
X	multipliziert mit

8. Anhang: Tafeln 1 - 11

Erläuterung: In den Einzelfeldern der Tafeln finden sich von oben nach unten die absoluten Häufigkeiten, Reihenprozent, Spaltenprozent eventuell auch Gesamtprozent. Rechts neben der Tafel finden sich die Reihengesamthäufigkeiten (absolut und relativ), unter der Tafel die Spalten- gesamthäufigkeiten.

- Tafel 1 : Änderung der Keimverteilung
(18-Keime-Spektrum)
Zeitraum 1: 1957-62; Zeitraum 2: 1972/73
- Tafel 2: Änderung der Keimverteilung
(10-Keime-Spektrum)
- Tafel 3: Änderung der Keimverteilung
(3 Keimgruppen)
- Tafel 4: Änderung der Keimverteilung
(gram-pos. und gram-neg. Keime)
- Tafel 5: Änderung der Keimverteilung im Laufe
des Aufenthaltes
- Tafel 6: Übersicht über Verläufe von Mono- und
Mischkulturen
- Tafel 7: Bakteriologischer Verlauf: Vorbefunde
beim ersten Auftreten der Keime
(3 Keimgruppen)

- Tafel 8: Bakteriologischer Verlauf: Vorbefunde
beim ersten Auftreten der Keime
(10-Keime-Spektrum)
- Tafel 9: Keimquantitäten beim ersten Auftreten
(10-Keime-Spektrum)
- Tafel 10: Bakteriologischer Verlauf: Folgebefunde
nach erstem Auftreten
(10-Keime-Spektrum)
- Tafel 11: Bakteriologischer Verlauf: Zahl der
Nachweise
(10-Keime-Spektrum)

VAR002	VAR001	COLIFORM STAPHYL. ENTEROKO PNEUMOKO CANDIDA	ALLE AN- STREPTOK	ROW
ROW %	COL %	COL %	COL %	TOTAL
1.	1.	10.1	11.1	13.1
2.	2.	10.1	11.1	13.1
3.	3.	10.1	11.1	13.1
4.	4.	10.1	11.1	13.1
5.	5.	10.1	11.1	13.1
6.	6.	10.1	11.1	13.1
7.	7.	10.1	11.1	13.1
8.	8.	10.1	11.1	13.1
9.	9.	10.1	11.1	13.1
10.	10.	10.1	11.1	13.1
11.	11.	10.1	11.1	13.1
12.	12.	10.1	11.1	13.1
13.	13.	10.1	11.1	13.1
14.	14.	10.1	11.1	13.1
15.	15.	10.1	11.1	13.1
16.	16.	10.1	11.1	13.1
17.	17.	10.1	11.1	13.1
18.	18.	10.1	11.1	13.1
19.	19.	10.1	11.1	13.1
20.	20.	10.1	11.1	13.1
21.	21.	10.1	11.1	13.1
22.	22.	10.1	11.1	13.1
23.	23.	10.1	11.1	13.1
24.	24.	10.1	11.1	13.1
25.	25.	10.1	11.1	13.1
26.	26.	10.1	11.1	13.1
27.	27.	10.1	11.1	13.1
28.	28.	10.1	11.1	13.1
29.	29.	10.1	11.1	13.1
30.	30.	10.1	11.1	13.1
31.	31.	10.1	11.1	13.1
32.	32.	10.1	11.1	13.1
33.	33.	10.1	11.1	13.1
34.	34.	10.1	11.1	13.1
35.	35.	10.1	11.1	13.1
36.	36.	10.1	11.1	13.1
37.	37.	10.1	11.1	13.1
38.	38.	10.1	11.1	13.1
39.	39.	10.1	11.1	13.1
40.	40.	10.1	11.1	13.1
41.	41.	10.1	11.1	13.1
42.	42.	10.1	11.1	13.1
43.	43.	10.1	11.1	13.1
44.	44.	10.1	11.1	13.1
45.	45.	10.1	11.1	13.1
46.	46.	10.1	11.1	13.1
47.	47.	10.1	11.1	13.1
48.	48.	10.1	11.1	13.1
49.	49.	10.1	11.1	13.1
50.	50.	10.1	11.1	13.1
51.	51.	10.1	11.1	13.1
52.	52.	10.1	11.1	13.1
53.	53.	10.1	11.1	13.1
54.	54.	10.1	11.1	13.1
55.	55.	10.1	11.1	13.1
56.	56.	10.1	11.1	13.1
57.	57.	10.1	11.1	13.1
58.	58.	10.1	11.1	13.1
59.	59.	10.1	11.1	13.1
60.	60.	10.1	11.1	13.1
61.	61.	10.1	11.1	13.1
62.	62.	10.1	11.1	13.1
63.	63.	10.1	11.1	13.1
64.	64.	10.1	11.1	13.1
65.	65.	10.1	11.1	13.1
66.	66.	10.1	11.1	13.1
67.	67.	10.1	11.1	13.1
68.	68.	10.1	11.1	13.1
69.	69.	10.1	11.1	13.1
70.	70.	10.1	11.1	13.1
71.	71.	10.1	11.1	13.1
72.	72.	10.1	11.1	13.1
73.	73.	10.1	11.1	13.1
74.	74.	10.1	11.1	13.1
75.	75.	10.1	11.1	13.1
76.	76.	10.1	11.1	13.1
77.	77.	10.1	11.1	13.1
78.	78.	10.1	11.1	13.1
79.	79.	10.1	11.1	13.1
80.	80.	10.1	11.1	13.1
81.	81.	10.1	11.1	13.1
82.	82.	10.1	11.1	13.1
83.	83.	10.1	11.1	13.1
84.	84.	10.1	11.1	13.1
85.	85.	10.1	11.1	13.1
86.	86.	10.1	11.1	13.1
87.	87.	10.1	11.1	13.1
88.	88.	10.1	11.1	13.1
89.	89.	10.1	11.1	13.1
90.	90.	10.1	11.1	13.1
91.	91.	10.1	11.1	13.1
92.	92.	10.1	11.1	13.1
93.	93.	10.1	11.1	13.1
94.	94.	10.1	11.1	13.1
95.	95.	10.1	11.1	13.1
96.	96.	10.1	11.1	13.1
97.	97.	10.1	11.1	13.1
98.	98.	10.1	11.1	13.1
99.	99.	10.1	11.1	13.1
100.	100.	10.1	11.1	13.1

CHI SQUARE = 73.40783 WITH 9 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0000

Tafel 3

Tafel 4

VAR002	VAR001	COLIFORM STAPHYL. ENTEROKO PNEUMOKO CANDIDA	ALLE AN- STREPTOK	ROW
ROW %	COL %	COL %	COL %	TOTAL
1.	1.	10.1	11.1	13.1
2.	2.	10.1	11.1	13.1
3.	3.	10.1	11.1	13.1
4.	4.	10.1	11.1	13.1
5.	5.	10.1	11.1	13.1
6.	6.	10.1	11.1	13.1
7.	7.	10.1	11.1	13.1
8.	8.	10.1	11.1	13.1
9.	9.	10.1	11.1	13.1
10.	10.	10.1	11.1	13.1
11.	11.	10.1	11.1	13.1
12.	12.	10.1	11.1	13.1
13.	13.	10.1	11.1	13.1
14.	14.	10.1	11.1	13.1
15.	15.	10.1	11.1	13.1
16.	16.	10.1	11.1	13.1
17.	17.	10.1	11.1	13.1
18.	18.	10.1	11.1	13.1
19.	19.	10.1	11.1	13.1
20.	20.	10.1	11.1	13.1
21.	21.	10.1	11.1	13.1
22.	22.	10.1	11.1	13.1
23.	23.	10.1	11.1	13.1
24.	24.	10.1	11.1	13.1
25.	25.	10.1	11.1	13.1
26.	26.	10.1	11.1	13.1
27.	27.	10.1	11.1	13.1
28.	28.	10.1	11.1	13.1
29.	29.	10.1	11.1	13.1
30.	30.	10.1	11.1	13.1
31.	31.	10.1	11.1	13.1
32.	32.	10.1	11.1	13.1
33.	33.	10.1	11.1	13.1
34.	34.	10.1	11.1	13.1
35.	35.	10.1	11.1	13.1
36.	36.	10.1	11.1	13.1
37.	37.	10.1	11.1	13.1
38.	38.	10.1	11.1	13.1
39.	39.	10.1	11.1	13.1
40.	40.	10.1	11.1	13.1
41.	41.	10.1	11.1	13.1
42.	42.	10.1	11.1	13.1
43.	43.	10.1	11.1	13.1
44.	44.	10.1	11.1	13.1
45.	45.	10.1	11.1	13.1
46.	46.	10.1	11.1	13.1
47.	47.	10.1	11.1	13.1
48.	48.	10.1	11.1	13.1
49.	49.	10.1	11.1	13.1
50.	50.	10.1	11.1	13.1
51.	51.	10.1	11.1	13.1
52.	52.	10.1	11.1	13.1
53.	53.	10.1	11.1	13.1
54.	54.	10.1	11.1	13.1
55.	55.	10.1	11.1	13.1
56.	56.	10.1	11.1	13.1
57.	57.	10.1	11.1	13.1
58.	58.	10.1	11.1	13.1
59.	59.	10.1	11.1	13.1
60.	60.	10.1	11.1	13.1
61.	61.	10.1	11.1	13.1
62.	62.	10.1	11.1	13.1
63.	63.	10.1	11.1	13.1
64.	64.	10.1	11.1	13.1
65.	65.	10.1	11.1	13.1
66.	66.	10.1	11.1	13.1
67.	67.	10.1	11.1	13.1
68.	68.	10.1	11.1	13.1
69.	69.	10.1	11.1	13.1
70.	70.	10.1	11.1	13.1
71.	71.	10.1	11.1	13.1
72.	72.	10.1	11.1	13.1
73.	73.	10.1	11.1	13.1
74.	74.	10.1	11.1	13.1
75.	75.	10.1	11.1	13.1
76.	76.	10.1	11.1	13.1
77.	77.	10.1	11.1	13.1
78.	78.	10.1	11.1	13.1
79.	79.	10.1	11.1	13.1
80.	80.	10.1	11.1	13.1
81.	81.	10.1	11.1	13.1
82.	82.	10.1	11.1	13.1
83.	83.	10.1	11.1	13.1
84.	84.	10.1	11.1	13.1
85.	85.	10.1	11.1	13.1
86.	86.	10.1	11.1	13.1
87.	87.	10.1	11.1	13.1
88.	88.	10.1	11.1	13.1
89.	89.	10.1	11.1	13.1
90.	90.	10.1	11.1	13.1
91.	91.	10.1	11.1	13.1
92.	92.	10.1	11.1	13.1
93.	93.	10.1	11.1	13.1
94.	94.	10.1	11.1	13.1
95.	95.	10.1	11.1	13.1
96.	96.	10.1	11.1	13.1
97.	97.	10.1	11.1	13.1
98.	98.	10.1	11.1	13.1
99.	99.	10.1	11.1	13.1
100.	100.	10.1	11.1	13.1

CHI SQUARE = 30.30831 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM

CORRECTED CHI SQUARE = 12.19561 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM

SIGNIFICANCE = 0.0000

SIGNIFICANCE = 0.0005

		VAR094			ROW TOTAL	
COUNT	ROW #	GRAMNEG. KEIME	GRAMPOS. KEIME	PILZE		
COL #		1.	2.	3.		
VAR013						
11.		79	105	26	210	
RIS 2. TAG		37.6%	50.0%	12.4%	19.9%	
		17.1%	22.6%	20.8%		
12.		115	150	41	306	
3.-5. TAG		37.6%	49.0%	13.4%	29.1%	
		24.8%	32.3%	32.8%		
13.		151	113	35	299	
6.-12. TAG		50.5%	37.8%	11.7%	28.4%	
		32.6%	24.3%	28.0%		
14.		118	97	23	238	
13. TAG U. SPAET		49.6%	40.8%	9.7%	22.6%	
		25.5%	20.9%	18.4%		
COLUMN TOTAL		443	465	125	1053	
		44.0%	44.2%	11.9%	100.0%	

CHI SQUARE = 17.63008 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0072
 GRAMER'S V = 0.9150
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.12832

VAROOS

COUNT ROW COL	KLERS.-A ERACTE	PSEUDOMONAS NADEN	PROTEUS	COLIFORME E KEIME	STAPHYL. AUREUS	ENTEROKOK KKEN	PNEUMOKOK KKEN	CANDIDA	ALLE AN- DEREN	STREPTOK OKKEN	ROW TOTAL
VAROOS	3.	5.	6.	10.	11.	13.	14.	19.	20.	21.	
DAUERND MTSCHKUL	10 4.5%	30 13.4%	14 6.3%	38 17.0%	61 27.2%	11 4.9%	14 6.3%	27 12.1%	4 1.8%	15 6.7%	224 68.3%
	71.4%	51.7%	70.0%	73.1%	72.6%	100.0%	58.3%	69.2%	57.1%	78.9%	
WECHSEL MTSCHKUL	2	14	3	6	12	0	7	4	1	1	50
→ MONOKULTUR	4.0%	29.0%	6.0%	12.0%	24.0%		14.0%	8.0%	2.0%	2.0%	15.2%
	1.6%	24.1%	15.0%	11.5%	14.3%		29.2%	10.3%	14.3%	5.3%	
DAUERND MONOKUL	0	3	1	4	2	0	1	3	0	2	16
→ MTSCHKULTUR		18.9%	6.3%	25.0%	12.5%		6.3%	18.8%		12.5%	4.9%
		5.2%	5.0%	7.7%	2.8%		4.2%	7.7%		10.5%	
WECHSEL MONOKUL	2	11	2	4	9	0	2	5	2	1	38
→ MTSCHKULTUR	5.3%	28.9%	5.3%	10.5%	23.7%		5.3%	13.2%	5.3%	2.6%	11.6%
	14.3%	19.0%	10.0%	7.7%	10.7%		8.3%	12.8%	28.6%	5.3%	
COLUMN TOTAL	14 6.3%	59 17.7%	20 6.1%	52 15.9%	84 25.6%	11 3.4%	24 7.3%	39 11.9%	7 2.1%	19 5.8%	378 100.0%

CHI SQUARE = 28.25732 WITH 27 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.3978

GRAMER'S V = 0.16946

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.28163

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 725

VAP012 AUFTGETEN

BY VAP084 KEIMGRUPPEN

Tafel 7

VAP084

VAP012	COUNT		PER PCT		GRAMMCS.		PILZE		PCW	
	CH	PCT	KEIME	KEIME	GRAMMCS.	KEIME	PILZE	PILZE	TOTAL	TOTAL
	1	1.1	2.1	3.1						
NACH NEG. REFUND	27	25	13	65						
	41.5	38.5	20.0	14.9						
	12.0	15.2	20.3							
	-	-	-	-						
NACH KEIMGRUPPEN	130	87	21	247						
	56.3	35.2	8.6	56.7						
	41.9	52.7	45.7							
	-	-	-	-						
ZUSATZLICH	59	52	12	124						
	47.6	42.7	5.7	28.4						
	26.2	32.1	26.1							
	-	-	-	-						
COLUMN	225	165	46	436						
TOTAL	51.6	37.8	10.6	100.0						

CHI SQUARE = 10.52378 WITH 4 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0325

GRAMMCS V = 0.10986

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.15352

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 617

COUNT		VAROOL										ROW	
COL %		KLEBS.-A ERDBACTE	PSEUDOMONAS NADEN	PROTEUS	COLIFORME E KFEIME	STAPHYL. AUREUS	ENTEROKOKKEN	PNEUMOKOKKEN	CANDIDA	ALLE AN- DEREN	STREPTOKOKKEN	TOTAL	
VARIOLO	0.	3.	5.	6.	10.	11.	13.	14.	19.	20.	21.		
NACH NFG.	REFUND	4.	9.	0	12.	6	2	7	13	6	6	65	
		6.2%	13.8%		19.5%	9.2%	3.1%	10.8%	20.0%	9.2%	9.2%	14.9%	
		14.3%	14.1%		12.2%	13.3%	9.1%	18.4%	28.3%	17.6%	14.6%		
NACH KEIMRECHSEL	1.	18	39	14	55	21	11	22	21	21	24	247	
		7.3%	15.8%	5.7%	22.7%	8.5%	4.5%	8.9%	8.5%	8.5%	9.7%	56.7%	
		64.3%	60.9%	70.0%	57.1%	46.7%	50.0%	57.9%	45.7%	61.8%	58.5%		
ZUSÄTZLICH	3.	6	16	6	30	18	9	9	12	7	11	124	
		4.8%	12.9%	4.8%	24.2%	14.5%	7.3%	7.3%	9.7%	5.6%	8.9%	28.4%	
		21.4%	25.0%	30.0%	30.6%	40.0%	40.9%	23.7%	26.1%	20.6%	26.8%		
COLUMN TOTAL		28	64	20	98	45	22	38	46	34	41	436	
		4.4%	14.7%	4.6%	22.5%	10.1%	5.0%	8.7%	10.6%	7.8%	9.4%	100.0%	

CHI SQUARE = 18.73029 WITH 18 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.4086

PEARSON'S V = 0.14656

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.20295

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 617

VARO07 QUANTITÄTEN

BY VARO01

KEIM

Tafel 9

VARO01

COUNT ROW COL	KLERS.-A FEROBACTE	PSEUDOMONAS NADEN	PROTEUS	COLIFORM E KEIME	STAPHYL. AUREUS	ENTEROKO KKEN	PNEUMOKO KKEN	CANDIDA	ALLE AN- DEREN	STREPTOK OKKEN	ROW TOTAL
VARO07	3.	5.	6.	10.	11.	13.	14.	19.	20.	21.	
VEREINZELT	13 5.3%	27 11.0%	10 4.1%	54 22.0%	30 15.9%	14 5.7%	11 4.5%	33 13.4%	18 7.3%	27 11.0%	246 23.4%
	21.3%	20.0%	21.3%	27.8%	21.9%	35.0%	10.9%	26.4%	26.5%	26.0%	
WENIG	0	1 2.6%	1 2.5%	5 13.2%	7 18.4%	5 13.2%	3 7.9%	7 18.4%	2 5.3%	7 18.4%	38 3.6%
		0.7%	2.1%	2.6%	3.9%	12.5%	3.9%	5.6%	2.9%	6.7%	
MASSIG	7 4.6%	14 9.2%	6 3.9%	30 19.7%	23 15.1%	4 2.6%	22 14.5%	30 19.7%	9 5.9%	7 18.4%	152 14.4%
	11.5%	10.4%	12.9%	15.5%	12.0%	10.5%	21.8%	28.0%	13.2%	6.7%	
VIEL	21 5.2%	42 10.4%	14 3.5%	75 19.7%	56 13.9%	15 3.7%	50 12.4%	47 11.7%	34 8.5%	48 11.0%	402 38.2%
	34.4%	31.1%	29.8%	38.7%	31.5%	37.5%	49.5%	37.6%	50.0%	46.2%	
MASSENHAFT	20 9.3%	51 23.7%	16 7.4%	30 14.0%	53 24.7%	2 0.9%	15 7.0%	8 3.7%	5 2.3%	15 7.0%	215 20.4%
	32.8%	37.8%	36.0%	15.5%	29.8%	5.0%	14.9%	6.4%	7.4%	14.4%	
COLUMN TOTAL	61 5.8%	135 12.8%	47 4.5%	194 18.4%	178 16.9%	40 3.8%	101 9.6%	125 11.9%	68 6.5%	104 9.9%	1053 100.0%

CHI SQUARE = 128.21703 WITH 36 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0000

GRAHNS V = 0.17447

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.32946

VARCOO												
COUNT	KLERS-A	PSEUDOMONAS	PROTEUS	COLIFORME	STAPHYL.	ENTEROKOKKEN	PNEUMOKOKKEN	CANDIDA	ALLE ANDEREN	STREPTOKOKKEN	ROW TOTAL	
ROW	EPIDACTE	NADEN		E KEIME	AUREUS							
COL	%											
0.	5	40	16	28	60	6	13	23	2	8	201	
	2.5%	19.9%	8.0%	13.9%	29.9%	3.0%	6.5%	11.4%	1.0%	4.0%	32.6%	
	13.5%	45.5%	64.0%	25.2%	58.8%	20.7%	24.1%	31.5%	4.9%	14.3%		
1.	6	21	6	35	12	13	20	20	11	13	157	
	3.8%	13.4%	3.8%	22.3%	7.6%	8.3%	12.7%	12.7%	7.0%	8.3%	25.5%	
	14.2%	23.9%	24.0%	31.5%	11.8%	44.8%	37.0%	27.4%	26.8%	23.2%		
2.	26	27	3	48	30	10	21	30	28	35	258	
	10.1%	10.5%	1.2%	18.6%	11.6%	3.9%	8.1%	11.6%	10.9%	13.6%	41.9%	
	70.3%	30.7%	17.0%	43.2%	29.4%	34.5%	38.9%	41.1%	68.3%	62.5%		
COLUMN TOTAL	37	88	25	111	102	29	54	73	41	56	616	
	6.0%	14.3%	4.1%	18.0%	16.6%	4.7%	8.8%	11.9%	6.7%	9.1%	100.0%	

CHI SQUARE = 107.14658 WITH 18 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0000

CRAMER'S V = 0.20691

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.38492

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 437

VAR001

COUNT	KLERS.-A ERDRACHTF	PSEUDOMON NADEN	PROTEUS	COLIFORM F KEITHE	STAPHYL. AUREUS	ENTEROKO KKEN	PNEUMOKO KKEN	CANDIDA	ALLE AN- DEREN	STREPTOK OKKEN	ROW TOTAL
1.	47 6.5%	77 10.7%	27 3.8%	142 19.7%	92 12.8%	29 4.0%	76 10.6%	84 11.7%	61 8.5%	85 11.8%	720 68.8%
2.	8 4.3%	25 13.4%	8 4.3%	31 16.6%	42 22.5%	6 3.2%	19 10.2%	28 15.0%	7 3.7%	13 7.0%	187 17.8%
3.	5 6.8%	6 8.2%	7 9.6%	14 19.2%	27 30.1%	2 2.7%	4 5.5%	7 9.6%	0	6 8.2%	73 6.9%
5.	1 1.4%	27 37.0%	5 6.8%	7 9.6%	22 30.1%	3 4.1%	2 2.7%	6 8.2%	0	0	73 6.9%
COLUMN TOTAL	61 5.8%	135 12.8%	47 4.5%	194 18.4%	178 16.9%	40 3.8%	101 9.6%	125 11.9%	68 6.5%	104 9.9%	1053 100.0%

CHI SQUARE = 113.67088 WITH 27 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0000

Cramer's V = 0.18969

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.31214

Frau Prof. Dr. med. Meta Alexander danke ich für die Überlassung des Themas sowie für Anregung und Kritik bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Frau Prof. Dr. med. Karla Ibe und ihren Mitarbeiterinnen, insbesondere Frau Wolff, ist für die Bereitstellung der Patientenakten, Beratung und zahlreiche Auskünfte zu danken.

Mein Dank gilt auch H. Todtenhaupt und J. Bickenbach, die wertvolle Hilfe in Fragen der EDV gaben und Herrn J. Pachaly, der die Benutzung der Großrechenanlage ermöglichte.

Auskünfte über die Arbeitsweise des die Sputumproben untersuchenden Medizinaluntersuchungsamtes erteilte dankenswerterweise dessen Direktor Dr. med. B. Henze.

Lebenslauf

Am 30. 10. 1947 wurde ich als Sohn des Architekten Dr. Ing. Leonhard Schulze und seiner Frau Mathilde Schulze, geb. Büren, in Lüdenscheid geboren.

Von 1954 bis 1966 besuchte ich Grundschule und Gymnasium in Köln und legte am 5.11.1966 das Abitur ab.

Nach Sprachstudium in London, Grundwehrdienst in der Bundeswehr und Krankenpflegepraktika begann ich im Wintersemester 1968/69 das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Im Frühjahr 1971 bestand ich die ärztliche Vorprüfung.

Seit dem Wintersemester 1971/72 studierte ich im zweiten Hauptfach Psychologie an der Freien Universität Berlin, im Oktober 1973 bestand ich die Diplom-Vorprüfung.

Nach dem klinischen Studium, ebenfalls in Berlin, legte ich im März 1975 das Medizinische Staatsexamen ab. Die weitere Ausbildung erfolgte als Medizinalassistent auf Abteilungen für Gynäkologie, Chirurgie, und innere Medizin an Berliner Krankenhäusern.

F. Höpfner - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198